



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

# **Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation / Abschlussbericht**

**Beratungsverfahren nach § 137e SGB V über eine  
Richtlinie zur Erprobung der**

**Irreversiblen Elektroporation bei chronischer  
Bronchitis**

Unterausschuss Methodenbewertung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)

## **INHALTSVERZEICHNIS**

### **A Bewertungsverfahren gemäß Absatz 1 Satz 4 SGB V Informationsübermittlung des Krankenhauses**

#### **A-1.1 Übermittelte Informationen**

#### **A-2 Verfahren zur Ergänzung von Informationen**

##### **A-2.1 Bekanntmachung des Verfahrens und Meldung weiterer betroffener MP-Hersteller**

#### **A-3 IQWiG-Bewertung gemäß §137 h SGB V**

##### **A-3.1 Beauftragung des IQWiG**

##### **A-3.2 Bewertungsbericht H20-03 (12.02.2021)**

### **B Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e Absatz 1 SGB V Ankündigung der Bewertung**

#### **B-1.1 Ankündigung im Bundesanzeiger**

#### **B-1.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen**

#### **B-1.3 Eingegangene erste Einschätzungen**

#### **B-1.4 Auswertung erste Einschätzungen**

#### **B-2 Systematische Überprüfung eines Bewertungsergebnisses gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB**

##### **B-2.1 Auftrag an das IQWiG zur systematischen Überprüfung eines Bewertungsergebnisses gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V**

##### **B-2.2 Addendum zum Bewertungsbericht H21-02 (12.05.2021)**

**C Stellungnahmeverfahren zur Beratung über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e Absatz 1 SGB V**

**C-1.1 Beschlussunterlagen, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden**

**C-1.1.1 Beschlusssentwurf**

**C-1.1.2 Tragende Gründe**

**C-1.2 Mündliche und schriftliche Stellungnahmen**

**C-1.2.1 Schriftliche Stellungnahmen**

**C-1.2.2 Wortprotokoll der Anhörung vom 12. August 2021**



# **Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse**

**für die Bewertung einer  
neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode  
mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse  
nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)**

**Thoraxklinik-Heidelberg gGmbH der  
Universitätsklinik Heidelberg**

**Bezeichnung der Methode:  
Endoskopische Ablation mittels gepulster,  
elektrischer Felder bei chronischer Bronchitis mit  
oder ohne COPD**

Stand: 30.10.2020

**Inhaltsverzeichnis**

Abschnitt	Allgemeine Hinweise.....	3
Abschnitt I	Administrative Informationen.....	8
Abschnitt II	Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V .....	11
Abschnitt III A	Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (vom Hersteller auszufüllen).....	35
Abschnitt III B	Erklärung des Einvernehmens des Medizinprodukteherstellers .....	43
Abschnitt IV	Eckpunkte einer möglichen Erprobungsstudie (optional auszufüllen).....	45
Abschnitt V	Unterschrift.....	49

**Abschnitt Allgemeine Hinweise**

Dieses Formular dient Ihnen zur Übermittlung der Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Die Pflicht zur Übermittlung dieser Informationen trifft Krankenhäuser, die eine erstmalige Anfrage zu einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode gestellt haben, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts hoher Risikoklasse im Sinne von § 137h SGB V beruht. Als „erstmalige Anfrage“ gilt hier eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes, die bis zum 31.12.2015 noch nicht beim Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) gestellt wurde und die eine neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethode betrifft, die noch nicht nach § 137h SGB V geprüft wurde oder wird.

Die vollständigen Angaben im Formular und die beizulegenden Unterlagen ermöglichen dem (G-BA),

- a) zu überprüfen, ob die gegenständliche Methode dem Bewertungsverfahren unterfällt und
- b) - falls die Methode dem Verfahren unterfällt - die Bewertung nach § 137h SGB V durchzuführen.

Bitte beachten Sie, dass eine Übermittlung dieser Informationen gemäß 2. Kapitel § 33 Absatz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (VerfO) nur mit diesem Formular zulässig ist.

**Die Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V**

Ungeachtet der vorgenannten weiter reichenden Pflicht zur Übermittlung von Informationen erfolgt eine inhaltliche Bewertung nach § 137h SGB V durch den G-BA nur dann, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- Das Krankenhaus, welches die Informationen mit diesem Formular an den G-BA übermittelt, hat zugleich zu der gegenständlichen Methode eine Anfrage gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage) gestellt.
- Die NUB-Anfrage ist die erstmalige Anfrage eines Krankenhauses zu der Methode.
- Die technische Anwendung der angefragten Methode beruht maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse im Sinne von § 137h SGB V.
- Die Übermittlung der Informationen durch das Krankenhaus erfolgt im Einvernehmen mit den Herstellern der Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse, die in dem Krankenhaus bei der Methode zur Anwendung kommen sollen.
- Die angefragte Methode weist ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept auf.

Die Kriterien „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“ und „neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept“ sind im 2. Kapitel §§ 30 und 31 VerfO konkretisiert. Sie werden vom G-BA auf Grundlage der Angaben überprüft, die vom Krankenhaus in diesem Formular in Abschnitt II Nummer 3 und 4 gemacht werden.

Bitte berücksichtigen Sie in jedem Fall, dass es für die Erfüllung des Kriteriums „erstmalige NUB-Anfrage“ nicht darauf ankommt, ob ausschließlich Ihr Krankenhaus erstmalig eine Anfrage zu der Methode stellt, sondern grundsätzlich darauf, ob bislang insgesamt keine Anfrage zu der Methode an das InEK gerichtet wurde. Konkretisierungen dazu, wann genau eine NUB-Anfrage als erstmalig gilt, können Sie dem 2. Kapitel §§ 32 Absatz 1 und 34 Absatz 6 VerfO entnehmen.

Der G-BA kann bereits im Vorfeld des Bewertungsverfahrens nach § 137h SGB V prüfen und feststellen, ob eine Methode dem Verfahren unterfällt. Hierfür werden insbesondere die Voraussetzungen „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“ und „neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept“ überprüft. Sie sollten vor diesem Hintergrund die Möglichkeit in

Betracht ziehen, dass eine solche Feststellung (in Form eines Beschlusses) auf entsprechende Bitte eines Medizinprodukteherstellers oder Krankenhauses auch im Rahmen des Beratungsangebots nach § 137h Absatz 6 SGB V erfolgen kann (vgl. 2. Kapitel § 38 Absatz 2 VerfO). Falls für die gegenständliche Methode eine solche Feststellung bereits vom G-BA getroffen wurde (vgl. hierzu die Bekanntmachungen auf den Internetseiten: [www.g-ba.de/137h](http://www.g-ba.de/137h)) – sei es auf Ihre Anfrage oder die eines anderen Krankenhauses oder Medizinprodukteherstellers hin –, dann verweisen Sie darauf bitte in Abschnitt I Nummer 5 des Formulars. Dies verringert Ihren Aufwand für die Angaben zur Prüfung der Voraussetzungen in Abschnitt II. Hat der G-BA bereits festgestellt, dass die Methode dem Verfahren nicht unterfällt, ist auch keine Informationsübermittlung erforderlich.

Es ist ebenfalls möglich, dass Krankenhäuser Dritte zur Informationsübermittlung bevollmächtigen. In diesem Fall ist die entsprechende Vollmacht dem Formular beizulegen.

### Ausfüllhinweise zum Formular

Das Formular der Anlage V gliedert sich in folgende Abschnitte:

- I Administrative Informationen
- II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V
- III A Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse  
(vom Hersteller auszufüllen)
- III B Erklärung des Einvernehmens zur Informationsübermittlung  
(vom Hersteller auszufüllen)
- IV Eckpunkte einer Erprobungsstudie  
(optional auszufüllen)
- V Unterschrift

Das Formular wird auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) in Form einer Dokumentvorlage bereitgestellt. Verwenden Sie bitte unbedingt diese Vorlage für Ihre Übermittlung. An den Texten der Vorlage selbst dürfen – soweit es sich nicht um bloße Erläuterungen/Beispiele in Platzhalterfeldern handelt – keine Änderungen vorgenommen werden. Bitte denken Sie auch daran, dass die Dokumente in deutscher Sprache abgefasst sein müssen.

Folgende Elemente sind in den Dokumentvorlagen enthalten:

- Erläuterungen zum jeweiligen Abschnitt und den notwendigen Angaben (kursiv);
- Platzhalter für Informationen, die von Ihnen anzugeben sind (Pflichtfelder, d. h. grau hinterlegte Felder [auch Ankreuzfelder], in den Tabellen und Abbildungen der einzelnen Abschnitte);
- Platzhalter für Informationen, die sie optional angeben können (blau hinterlegte Felder);
- Erläuterungen/Textbeispiele in Platzhalterfeldern, die beim Ausfüllen zu überschreiben sind.

Bei den grau hinterlegten Feldern handelt es sich um **Pflichtfelder**. Sofern ein sinnvoller Eintrag in ein Pflichtfeld nicht möglich ist, tragen Sie dort bitte eine kurze Begründung ein. Die blau hinterlegten Felder sind für **optionale Angaben** vorgesehen. Wenn Sie dort keine Angaben machen möchten, können Sie das Feld einfach leer lassen.

Vergessen Sie bei Ihren Angaben nicht, dass Abkürzungen und nicht standardsprachliche oder medizinische Begriffe bei der erstmaligen Verwendung einzuführen sind.

Die Angaben im Formular sollen mit Quellen belegt werden. Die Quellen führen Sie bitte in dem im jeweils betroffenen Abschnitt dargestellten Literaturverzeichnis auf. Tragen Sie unbedingt Sorge dafür, dass der jeweilige Quellenverweis der zugehörigen Quelle



Literaturverzeichnis eindeutig zugeordnet werden kann. Hierfür können Sie beispielsweise wie folgt vorgehen:

- Verweisen Sie hinter der jeweiligen Angabe im Formular in Klammern auf die zugehörige Quelle, und zwar immer unter Nennung des Erstautors bzw. der Institution sowie der Jahreszahl der Veröffentlichung – z. B. (Mustermann 2014) oder (IQWiG 2015). Geben Sie diese kurze Zitierbezeichnung auch im jeweiligen Literaturverzeichnis bei der entsprechenden vollständigen Quelle an.
- Ergänzen Sie bei mehreren Veröffentlichungen eines Autors bzw. einer Institution aus dem gleichen Jahr die Verweise zur eindeutigen Unterscheidung um einen Buchstaben – z. B. (Mustermann 2013a) und (Mustermann 2013b).

Übermitteln Sie sämtliche im Formular zitierten Quellen als Volltexte (z. B. als PDF-Dateien). Die übermittelten Volltexte werden nicht veröffentlicht, sondern allein für den internen Gebrauch verwendet. Bitte seien Sie sich bewusst, dass eine Berücksichtigung der durch die entsprechende Quelle zu belegenden Angaben durch den G-BA nur gewährleistet werden kann, wenn die Volltexte zuzuordnen sind und diese dem G-BA zu Beginn der Bewertung nach § 137h SGB V vorliegen.

Die Abschnitte III A („Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse“) und III B sind auf der Internetseite des G-BA als **separate Dokumente** verfügbar.

Der **betroffene Medizinproduktehersteller** ist aufgefordert, in Abschnitt III A für den G-BA relevante Angaben und Informationen zu der Methode mit dem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse darzulegen, auf die Sie sich in Ihrer Informationsübermittlung beziehen. Sofern Ihrem Krankenhaus vom Hersteller der ausgefüllte und unterzeichnete Abschnitt III A zusammen mit den zugehörigen Anlagen zur Verfügung gestellt wurde, leiten Sie dies bitte unverändert im Zuge der Informationsübermittlung an den G-BA weiter.

Im Abschnitt III B ist der betroffene Medizinproduktehersteller aufgefordert, das Einvernehmen zur Informationsübermittlung ausdrücklich zu erklären. Das Krankenhaus hat die vom Hersteller jeweils ausgefüllte und unterzeichnete Erklärung des Einvernehmens unverändert im Zuge der Informationsübermittlung an den G-BA weiterzuleiten.

Wenn die technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz verschiedenartiger Medizinprodukte hoher Risikoklasse beruht, hat mindestens einer der betroffenen Hersteller je verschiedenartigem Medizinprodukt die Abschnitte III A und III B auszufüllen.

### **Wie wird mit vertraulichen und hoch vertraulichen Unterlagen umgegangen?**

Nehmen Sie bitte keine vertraulichen Informationen in das Formular auf, da es in seinen wesentlichen Inhalten durch den G-BA veröffentlicht wird.

Alle weiteren Unterlagen, die dem G-BA im Rahmen dieser Informationsübermittlung zugehen, unterliegen dem Verwaltungsgeheimnis. Das heißt, sie werden grundsätzlich vertraulich behandelt (§ 27 der Geschäftsordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [GO]). Einem gegenüber dem allgemeinen Grundsatz der Vertraulichkeit verstärkten Schutz derselben unterliegen sogenannte „hoch vertrauliche Informationen“, also solche, die von Ihnen oder dem betroffenen Medizinproduktehersteller gesondert als Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse gekennzeichnet wurden.

Der Umgang mit hoch vertraulichen Informationen ist in der Vertraulichkeitsschutzordnung des G-BA (Anlage II der GO) geregelt. Insbesondere dürfen gemäß § 2 Satz 2 der Vertraulichkeitsschutzordnung hoch vertrauliche Informationen unter besonderen Sicherungsvorkehrungen nur Personen bekannt gegeben oder zugänglich gemacht werden, die hierzu berechtigt sind und die diese aufgrund ihrer Zuständigkeit und Aufgabe kennen müssen.

Um die Kennzeichnung und Einordnung von hoch vertraulichen Informationen sicherzustellen, legen Sie die entsprechenden Unterlagen unbedingt in einem gesondert gekennzeichneten

Unterordner auf einer Digital Versatile Disc (DVD) ab, unabhängig davon, ob Sie zur elektronischen Einreichung der Unterlagen das Datenportal des G-BA oder als Datenträger eine DVD verwenden (siehe dazu Ordnerstruktur unten). Zusätzlich ist es erforderlich, dass Sie die Dokumente auch im Dateinamen durch den Zusatz „BuG“ und auf dem Deckblatt des Dokuments selbst durch den Zusatz „Dokument enthält Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse“ kennzeichnen. Behalten Sie bei Ihren Angaben stets im Blick, dass entsprechend gekennzeichnete Informationen aufgrund der Anforderungen an die Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Entscheidungen des G-BA ebenso wie unveröffentlichte Studien möglicherweise nicht in die Nutzenbewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V einbezogen werden können (Näheres dazu finden Sie im 2. Kapitel § 19 VerfO).

### Zusammenstellung und Einreichung der Unterlagen











Sie können die Unterlagen – mit Ausnahme des Abschnitts zur Unterschrift – ausschließlich in elektronischer Form einreichen.

Verwenden Sie dafür vorzugsweise das Datenportal des G-BA, sofern dieses online zur Verfügung steht. Für alle einzureichenden Dokumente gilt, dass diese nicht geschützt sein dürfen, d. h., sie müssen ohne Kennworteingabe lesbar, speicherbar und druckbar sein. Für die Unterschrift drucken Sie die entsprechende Seite im Formular aus und laden sie unterschrieben im Portal hoch.

Alternativ können sie als Datenträger eine DVD verwenden, die nicht kopiergeschützt sein darf. Zu den einzureichenden Unterlagen zählen:

- ausgefüllte Fassung dieses Formulars,
- etwaige Vollmachten gemäß Abschnitt I,
- Abschnitt III A und zugehörige Anlagen (sofern vom Hersteller zu Verfügung gestellt),
- Erklärung des betroffenen Herstellers über das Einvernehmen zur Informationsübermittlung nach Abschnitt III B
- ggf. die von einem Literaturverwaltungsprogramm importierbaren Literaturlisten (Abschnitte II, III A und IV)
- sämtliche Volltexte entsprechend den Literaturverzeichnissen aus den Abschnitten II, III A und IV.

Stellen Sie bei der Benennung der Dokumente auf der DVD sicher, dass eine eindeutige Zuordnung zu den im Formular genannten Quellen gewährleistet ist. Eine mögliche Ordnerstruktur könnte wie folgt aussehen:

-  Formular
-  Bevollmächtigungen
  -  Literatur  
(hier sind ggf. auch die von einem Literaturverwaltungsprogramm importierbare Literaturlisten abzuspeichern)
-  Nicht hoch vertrauliche Dokumente
-  Hoch vertrauliche Dokumente
-  Medizinproduktbezogene Unterlagen
  -  Nicht hoch vertrauliche Dokumente
  -  Hoch vertrauliche Dokumente
-  Abschnitt III A
-  Abschnitt III B

Für die Unterschrift drucken Sie das auf der DVD abgelegte Formular aus, dann übermitteln Sie den unterschriebenen Ausdruck gemeinsam mit der DVD. Alternativ können Sie die Unterschrift im Formular in elektronischer Form auf der DVD unter Verwendung einer qualifizierten elektronischen Signatur übermitteln.

### **Formale Prüfung und Veröffentlichung des Formulars**

Nachdem der G-BA das Formular mit den zugehörigen Unterlagen erhalten hat, werden die übermittelten Informationen zunächst auf formale Vollständigkeit überprüft. Zur Feststellung der formalen Vollständigkeit müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Bestätigung in Abschnitt I Nummer 4.1, dass eine entsprechende NUB-Anfrage gestellt wurde,
- Angaben zu der Methode in Abschnitt I Nummer 4.2a und Abschnitt II Nummer 2.3,
- Angaben zum Medizinprodukt und über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in Abschnitt III A nebst zugehöriger Anlagen,
- Erklärung des Einvernehmens des Medizinprodukteherstellers in Abschnitt III B,
- Unterschrift einer für das Krankenhaus vertretungsberechtigten Person oder einer von ihr bevollmächtigten Person in Abschnitt V.

Fehlt es an einer dieser Voraussetzungen, gelten die übermittelten Informationen als nicht eingegangen und Sie werden hierüber informiert.

Bei Erfüllung der formalen Voraussetzungen wird der Eingang der übermittelten Informationen unter Nennung der angefragten Methode und des Medizinprodukts, das bei der Methode in Ihrem Krankenhaus zur Anwendung kommen soll, auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de/137h](http://www.g-ba.de/137h)) bestätigt.

Innerhalb von zwei Wochen nach Zugang wird das Formular im Rahmen des Verfahrens zur Einholung weiterer Informationen gemäß § 137h Absatz 1 Satz 3 SGB V auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht. Daher sind die im Formular eingearbeiteten Angaben so zu machen, dass sie keine Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse umfassen.

Von einer Veröffentlichung ausgenommen sind die Angaben zu Ihrem Krankenhaus in Abschnitt I, sofern Sie der Veröffentlichung dieser Angaben nicht zustimmen, sowie die übermittelten Anlagen.

**Abschnitt I Administrative Informationen**

<b>1. Krankenhaus</b>
1.1 Name
Thoraxklinik-Heidelberg gGmbH
1.2 Anschrift
Röntgenstraße 1, 69126 Heidelberg
<b>ggf. Bevollmächtigte / Bevollmächtigter (natürliche Person / Unternehmen)*</b>
1.3 Name
inspiring-health GmbH
1.4 Anschrift
Waldmeisterstraße 72, 80935 München
1.5 Veröffentlichung der krankenhausesbezogenen Angaben
<input checked="" type="checkbox"/> Das Krankenhaus stimmt der Veröffentlichung der unter Nummer 1 gemachten Angaben zu.
<input type="checkbox"/> Das Krankenhaus stimmt der Veröffentlichung der unter Nummer 1 gemachten Angaben <u>nicht</u> zu.

\* Vollmacht des Krankenhauses erforderlich

<b>2. Ansprechpartnerin / Ansprechpartner</b>
2.1 Name
Herr Markus Rathmayer, inspiring-health GmbH
2.2 Anschrift
Waldmeisterstraße 72, 80935 München
2.3 E-Mail
info@inspiring-health.de
2.4 Telefon- und Telefaxnummer
Telefon: +49 (0)89 18 90 83 76-0, Telefax: +49 (0)89 18 90 83 76-9
2.5 Veröffentlichung der Angaben
<input checked="" type="checkbox"/> Die Kontaktperson und das Krankenhaus stimmen der Veröffentlichung der unter Nummer 2 gemachten Angaben zu.

<input type="checkbox"/> Die Kontaktperson und das Krankenhaus stimmen der Veröffentlichung der unter Nummer 2 gemachten Angaben <u>nicht</u> zu.	
<b>3. Medizinproduktehersteller</b>	
<i>Bitte geben Sie nachfolgend den Hersteller des Medizinproduktes hoher Risikoklasse an, auf dem die technische Anwendung der Methode maßgeblich beruht und das im Krankenhaus zur Anwendung kommt. Bitte beachten Sie, dass der Medizinproduktehersteller das Einvernehmen im Abschnitt III B zu erklären hat. Beruht die technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz verschiedenartiger Medizinprodukte hoher Risikoklasse, ist hier mindestens ein betroffener Hersteller je verschiedenartigem Medizinprodukt anzugeben und von jedem das Einvernehmen in Abschnitt III B zu erklären.</i>	
3.1 Angabe des Herstellers und des Medizinprodukts	
a) Hersteller <sup>1</sup>	b) Produkt <sup>1</sup>
Gala Therapeutics Inc.	RheOx™ Technology

<sup>1</sup> Diese Angaben werden bereits im Rahmen der Bestätigung des Eingangs der Informationen auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

<b>4. Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage)</b>	
4.1 Bestätigung der NUB-Anfrage	
<input checked="" type="checkbox"/> Das unter Nummer 1 genannte Krankenhaus hat am 22.10.2020 eine NUB-Anfrage zu der in Abschnitt II Nummer 2 beschriebenen Methode gestellt.	
4.2 Angaben aus der NUB-Anfrage	
<b>Übertragen Sie nachfolgend die Angaben aus den entsprechenden Feldern Ihrer NUB-Anfrage, wie Sie sie auf dem InEK-Datenportal eingegeben haben. Tragen Sie weitere Angaben aus Ihrer NUB-Anfrage in die entsprechenden Felder in Abschnitt II ein.</b>	
a) Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode*	
Endoskopische Ablation mittels kurz-gepulster, elektrischer Felder von mucosa-produzierenden Atemwegszellen bei chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD	
b) Alternative Bezeichnung(en) der Methode	
Bronchiale Rheoplastie. Endoskopische Ablation mittels gepulster, elektrischer Felder von schleimproduzierenden Atemwegszellen (Epithel und submuköse Gewebeschichten) bei Patienten mit moderater oder schwerer chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD (GOLD 1-3)	

\* Diese Angaben werden bereits im Rahmen der Bestätigung des Eingangs der Informationen auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

**5. Beschluss nach § 137h Absatz 6 SGB V**

Geben Sie nachstehend an, ob nach Ihrem Kenntnisstand (z. B. nach Durchsicht des entsprechenden Bereichs der Internetseiten des G-BA oder aufgrund Ihrer Beteiligung als Beratungsinteressent oder Stellungnehmer) der G-BA zu der Frage, ob die angefragte Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V unterfällt, im Rahmen einer Beratung gemäß § 137h Absatz 6 SGB V einen entsprechenden Beschluss gefasst hat. Falls Sie Kenntnis von einem solchen Beschluss haben, geben Sie *Beschlusstitel und –datum* an.

Zu der Frage, ob die angefragte Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V unterfällt, hat der G-BA im Rahmen einer Beratung von Krankenhäusern und Herstellern von Medizinprodukten gemäß § 137h Absatz 6 SGB V einen entsprechenden Beschluss gefasst.

Trifft zu. \*

Trifft nicht zu.

Falls zutreffend:

Beschlusstitel

**Irreversible Elektroporation (IRE) bei chronischer Bronchitis**

Beschlussdatum

**06.02.2020**

Es liegen mittlerweile Informationen vor, die nicht bereits Grundlage des zuvor genannten Beschlusses waren.

Trifft zu.

Trifft nicht zu (Hinweis des Antragstellers: die Antwort bezieht sich nur auf den Beschluss der Einschlägigkeit; neue wissenschaftliche Erkenntnisse liegen mittlerweile vor, die aber die Beschlussgrundlage nicht verändern!)

\* Falls der G-BA zu der Frage, ob die angefragte Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V unterfällt, einen Beschluss gemäß § 137h Absatz 6 SGB V gefasst hat, sind in Abschnitt II keine Angaben in den Textfeldern unter Nummer 3.2, 4.2 a), 4.2 b), 4.3 a) und 4.3 b) notwendig.

**Abschnitt II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V****1. Allgemeine Informationen zum medizinischen Hintergrund**

Fassen Sie hier die Informationen zum medizinischen Hintergrund der angefragten Methode prägnant zusammen. Ersatzweise können die Angaben unter Nummer 1.1 bis 1.3 auch durch einen Verweis auf aussagekräftige Quellen wie beispielsweise Übersichtsarbeiten oder Leitlinien erfolgen. Wie bei allen Quellen wären dann auch hier die entsprechenden Volltexte beizufügen.

**1.1 Angaben zur Krankheit allgemein (insbesondere Angaben zu Ätiologie, Symptomatik, Spontanverlauf und Klassifikation[en])**

Die zu bewertende Methode zielt auf die Behandlung von Patienten mit chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD (GOLD 1-3) ab:

Die S3- und S2K-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit akutem und chronischem Husten (Kardos et al. 2010; Kardos et al. 2019) unterscheidet zwischen chronischer (nicht obstruktiver) Bronchitis und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease = COPD).

**Chronische (nicht obstruktive) Bronchitis**

Die chronisch (nicht obstruktive) Bronchitis (im Folgenden chronische Bronchitis genannt) ist dort gemäß der WHO Definition: Husten und Auswurf an den meisten Tagen des Jahres, jedoch mindestens drei Monate lang in zwei aufeinander folgenden Jahren, falls weitere Erkrankungen, die Husten hervorrufen können, ausgeschlossen worden sind. (Kardos et al. 2010; Kardos et al. 2019). Die WHO unterscheidet in einer neueren Definition nicht mehr zwischen der chronischen Bronchitis und der COPD: „Die bekannteren Begriffe "chronische Bronchitis" und "Emphysem" werden nicht mehr verwendet, sondern sind nun in der COPD-Diagnose enthalten.“ (WHO 2019)

Die chronische Bronchitis infolge des Rauchens dürfte die häufigste Ursache des chronischen Hustens sein (Kardos et al. 2019). Das Robert-Koch-Institut beschreibt in seinem Bericht zur Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2012“ (Robert Koch-Institut (RKI) 2012) zur Ätiologie und Risikofaktoren: Rauchen stellt (dabei) einen der wichtigsten modifizierbaren Risikofaktoren der chronischen Bronchitis dar (Forey et al. 2011; Kim und Criner 2013). Das Risiko steigt mit der Menge konsumierten Tabaks bzw. der Zahl gerauchter Zigaretten kumulativ über die Jahre an (sog. »pack years«) (Forey et al. 2011; Meteran et al. 2012). Die chronische Bronchitis kann bei den Betroffenen im höheren Lebensalter vermehrt zu Berufsunfähigkeit und/oder Krankheitstagen bzw. Kuraufenthalten führen (Langen U, Röhmel J, Ellert U et al. 2007). Sie geht zudem mit erhöhter Inanspruchnahme ambulanter und stationärer medizinischer Versorgung sowie mit deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität einher (Langen U, Röhmel J, Ellert U et al. 2007; Kim und Criner 2013).

**COPD**

Für die COPD verweist obige Leitlinie auf die GOLD-Leitlinie (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2016, 2017) und die Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der DGP (Vogelmeier et al. 2007; Vogelmeier et al. 2018). Letztere definiert die COPD wie folgt: „Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist charakterisiert durch eine persistierende und üblicherweise progrediente Atemwegsobstruktion. Die COPD ist assoziiert mit einer gesteigerten Entzündungsreaktion in den Atemwegen, die durch die langjährige Inhalation von Partikeln und Gasen ausgelöst wird. Exazerbationen und Komorbiditäten können den Schweregrad der Erkrankung mitbestimmen.“

Risikofaktoren für die Entwicklung einer COPD sind (Vogelmeier et al. 2018):

genuine Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ genetische Prädisposition (z.B. Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel)</li> <li>▪ bronchiale Hyperreaktivität (Asthma)</li> <li>▪ Störungen des Lungenwachstums</li> </ul>
exogene Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ inhalativer Tabakkonsum (auch passiv)</li> <li>▪ berufsbedingte inhalative Noxen (Abschnitt 9)</li> <li>▪ Umweltnoxen (Biomassenexposition, Luftverunreinigung)</li> <li>▪ intrauterine und frühkindliche Einwirkungen</li> <li>▪ Atemwegsinfektionen (in der Kindheit)</li> <li>▪ Tuberkulose</li> <li>▪ sozioökonomischer Status</li> </ul>

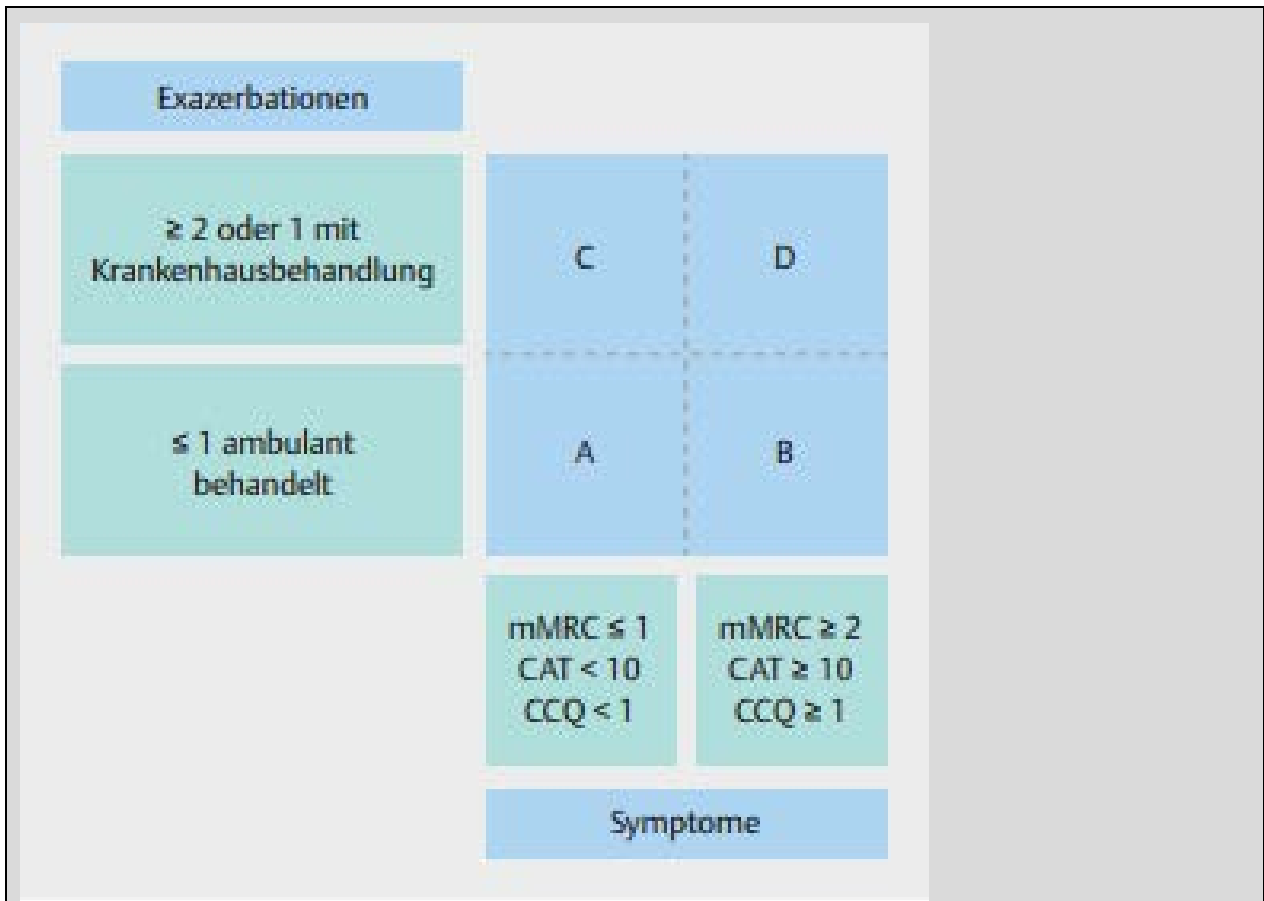
Die Einteilung der Krankheitsstadien der COPD erfolgt gemäß GOLD nach Schweregraden und Gruppen A, B, C und D (Vogelmeier et al. 2018; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2017):

Schweregrad:

Schweregrad nach FEV1 (nach Bronchodilatation gemessen)	Kriterium für Obstruktion FEV1 /FVC < LLN oder < 70 %
IV (sehr schwer)	FEV1 < 30 % Soll
III (schwer)	30 % – 49 % Soll
II (mittelgradig)	50 % – 79 % Soll
I (leicht)	FEV1 ≥ 80 % Soll

Gruppen:





#### Symptome von COPD Patienten mit Chronischer Bronchitis:

Chronische Bronchitis in Verbindung mit COPD führt zu schlechteren Langzeitergebnissen, geht mit häufigeren Exazerbationen einher und bedeutet eine deutlich schlechtere Lebensqualität für die Patienten. Die Ergebnisse von Kim et al. zeigen, dass COPD Patienten mit chronischer Bronchitis (CB+) im Vergleich zu COPD Patienten ohne chronische Bronchitis (CB-) schwerwiegendere Atemwegsbeschwerden und ein höheres Risiko für Exazerbationen aufweisen. Die Gruppe der CB+ Patienten hatte außerdem eine höhere Wahrscheinlichkeit, nachts aufgrund von Atemnot und Hustenanfällen aufzuwachen.

COPD Patient mit chronischer Bronchitis benötigen eine gezieltere Therapie, die auf die chronische Schleimproduktion und die Raucherentwöhnung abzielt, nicht nur um die Symptome zu lindern, sondern auch um das Risiko zu verringern, die Lebensqualität und die Ergebnisse zu verbessern (Kim et al. 2011).

#### 1.2 Angabe der Prävalenz der Erkrankung pro 10.000 Personen der bundesdeutschen Bevölkerung

##### **Chronische Bronchitis**

Die Lebenszeitprävalenz in Deutschland beträgt knapp 10 % bei den Frauen und gut 7 % bei den Männern. Die Erkrankung entsteht wahrscheinlich auf der Basis von Wechselbeziehungen zwischen genetischen und erworbenen Risikofaktoren (Robert Koch-Institut (RKI) 2012).

##### **COPD**

Auf der Basis der BOLD-Studie waren die Prävalenzen der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland von 5 % bis über 10 % geschätzt worden (Buist et al. 2007; Vogelmeier et al. 2018).

Weitere Angaben zur Prävalenz siehe im beigefügten Clinical Evaluation Report (CER) Kap. 3.1 Seite 30 (Gala Therapeutics 2020a).

1.3 Benennung und Kurzbeschreibung der derzeit zur Therapie bzw. Diagnostik zur Verfügung stehenden Optionen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung *Bitte beachten Sie, dass eine ausführliche Darstellung der etablierten therapeutischen oder diagnostischen Verfahren im Hinblick auf die konkret angefragte Methode unter Nummer 4.2a) erfolgt.*

### Chronische Bronchitis

Diagnostik laut Leitlinie (Kardos et al. 2019):

Die Diagnostik des chronischen Hustens wird in der deutschen Leitlinie in einem Ablaufdiagramm (siehe Abbildung 1) beschrieben.

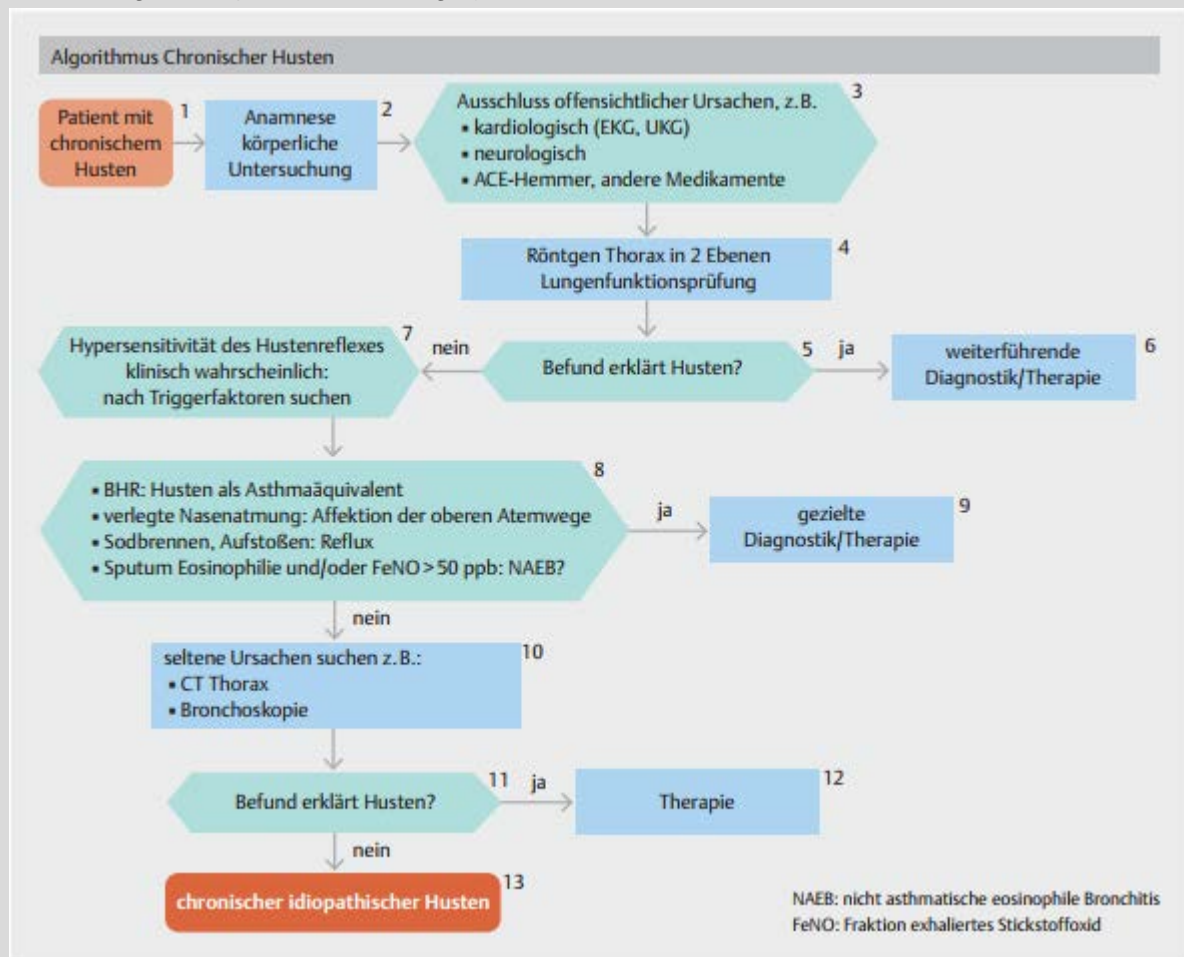


Abbildung 1 Algorithmus Chronischer Husten (Kardos et al. 2019)

Therapie laut Leitlinie (Kardos et al. 2019):

- Eine kausale Therapie des Hustens ist – falls möglich – stets vorzuziehen.
- Die derzeitige Möglichkeit für die symptomatische Behandlung des Hustens ist sowohl in Hinblick auf die Evidenzlage als auch auf ihre Wirksamkeit bzw. auf die Nebenwirkungen sehr begrenzt.
- Die Atemphysiotherapie ist anwendbar bei chronischem produktivem aber ineffektivem Husten und bei trockenem Reizhusten. Häufig werden auch patienteneigene Atemphysiotherapiegeräte eingesetzt. Im ambulanten Bereich können Patienten – oft

unter Anleitung des Atemphysiotherapeuten – geeignete Therapiemaßnahmen erlernen und selbstständig durchführen.

- Die medikamentöse Therapie kann mit einem protussiven (Expektorantien) oder antitussivem (Prototyp: Kodein) Therapieanspruch verwendet werden

### **COPD**

Diagnostik:

Die Empfehlungen zur Diagnostik der COPD wurde in den Leitlinien 2018 aktualisiert (Vogelmeier et al. 2018):

„E1 Die Diagnose COPD soll anhand der Anamnese (einschließlich Expositionsanamnese), charakteristischer Symptome (Belastungsdyspnoe, Husten, Auswurf) und der Lungenfunktionsprüfung vor und nach Bronchodilatation gestellt werden.

E2 Differenzialdiagnostisch sollen sowohl weitere obstruktive Atemwegserkrankungen abgegrenzt, als auch die diagnostische Unschärfe der fixierten Ratio FEV1/FVC < 70 % zur Charakterisierung der Obstruktion berücksichtigt werden (die eine Bronchialobstruktion bei > 50-Jährigen über- und bei < 45-Jährigen unterschätzt).

E3 Die COPD soll durch Ganzkörperplethysmografie (GKP), Blutgasanalyse (BGA), Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO), Bildgebung und standardisierte Belastungstests weiter charakterisiert werden.“

Die Leitlinie beschreibt folgende Untersuchungsmethoden (Vogelmeier et al. 2018):

1. Anamnese und körperliche Untersuchung
2. Röntgenaufnahmen der Thoraxorgane
3. Lungenfunktionsdiagnostik
  - a. Spirometrie
  - b. Reversibilitätstestung
  - c. Bodyplethysmografie
  - d. CO-Diffusionskapazität (DLCO)
  - e. Blutgasanalyse
  - f. Belastungstests
4. Computertomografie des Thorax
5. Laboruntersuchungen
6. Sputumdiagnostik
7. Elektrokardiogramm und Echokardiografie
8. Zusatzuntersuchungen relevanter phänotypischer Merkmale

Siehe dazu auch Abbildung 2.

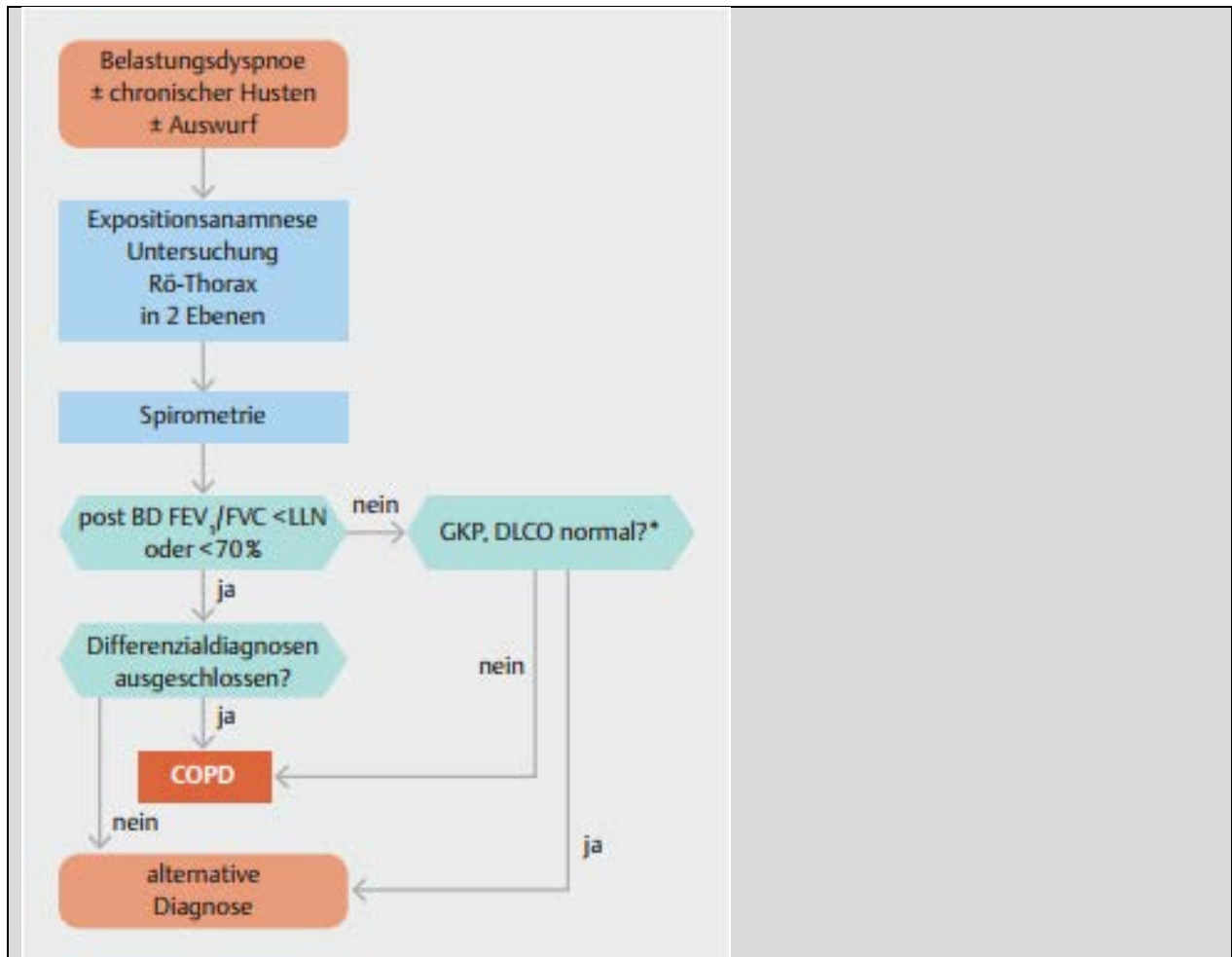


Abbildung 2 Diagnostik der COPD (Vogelmeier et al. 2018)

Therapie:

Die deutsche Leitlinie beschreibt für die Schweregrade GOLD 1-3 folgende Behandlungsoptionen:

- Präventive Maßnahmen
- Medikamentöse Therapien
- Nicht medikamentöse Behandlungsoptionen wie Schulung, Physiotherapie, körperliches Training, Ernährungsberatung

Abbildung 3 zeigt die Medikamentöse Dauertherapie.

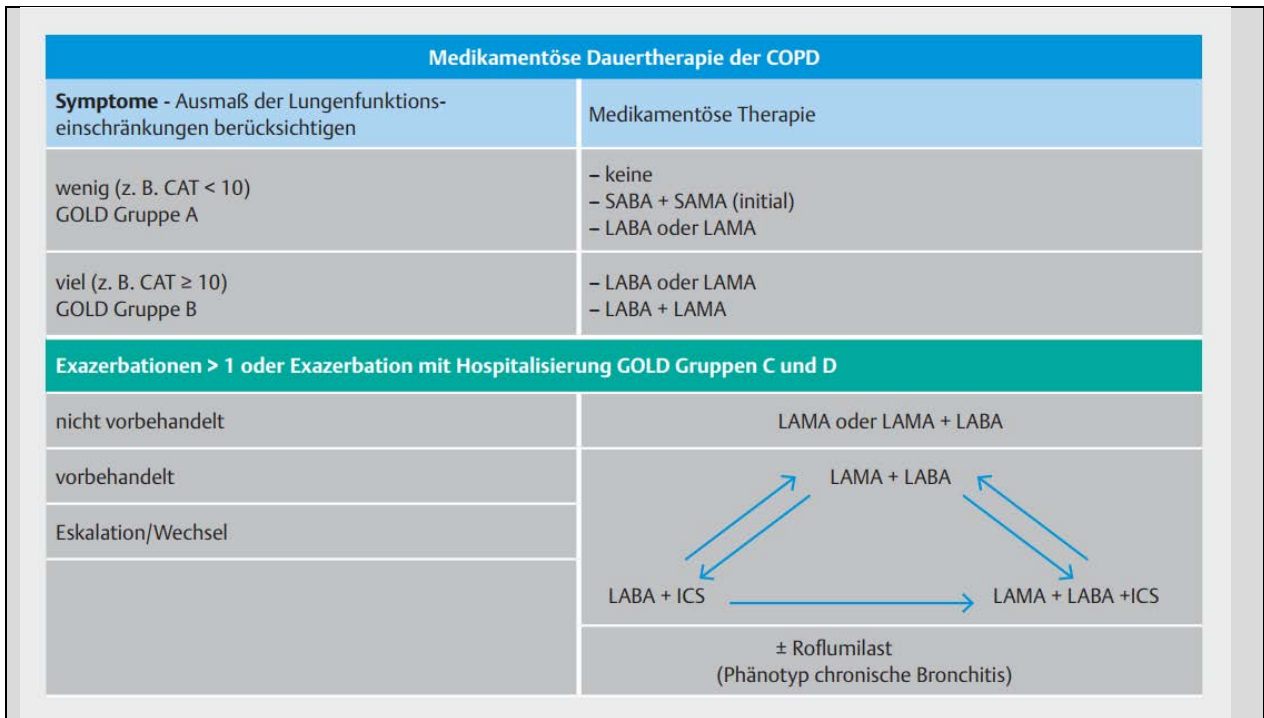


Abbildung 3 Medikamentöse Dauertherapie bei COPD (Vogelmeier et al. 2017)

Abbildung 4 zeigt den Stufenplan entlang von Schweregraden I-III.

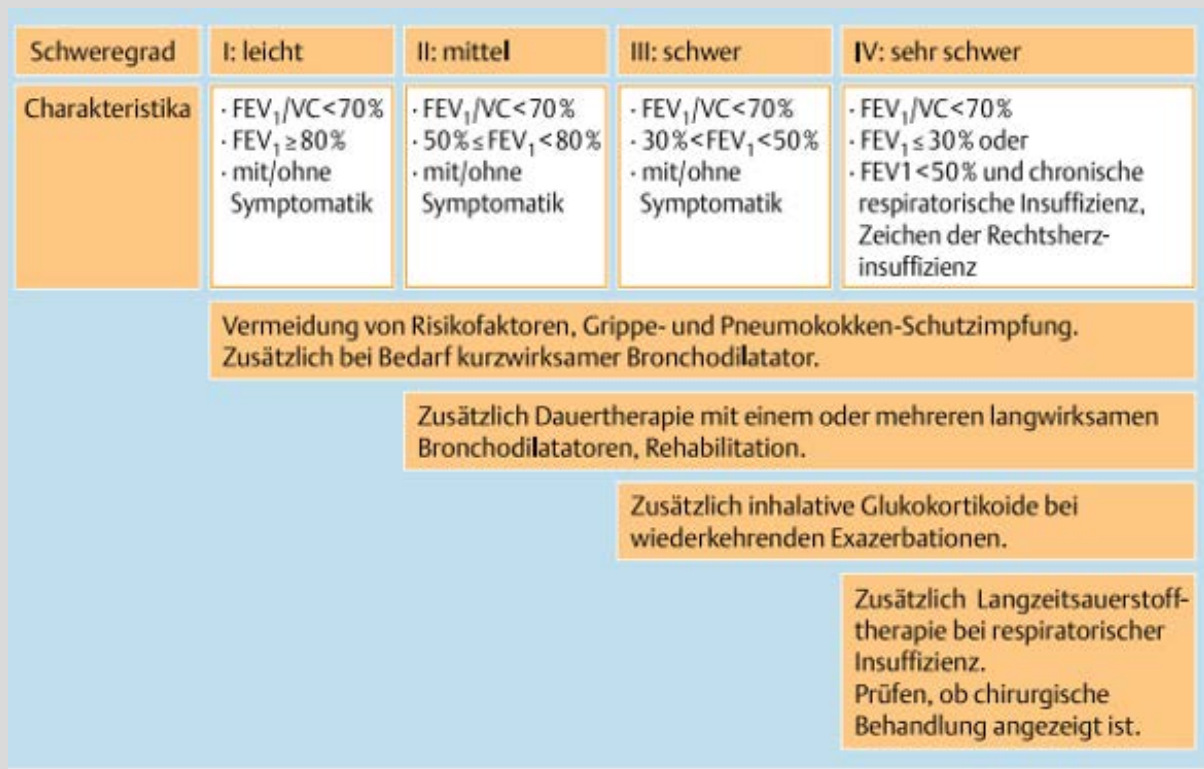


Abbildung 4 Stufenplan für die Prophylaxe und Langzeittherapie der COPD (Vogelmeier et al. 2007)

Die Therapieformen für weiter fortgeschrittene Krankheitsstadien (z.B. für Lungenemphysem bzw. GOLD IV) werden hier nicht weiter ausgeführt, da sie nicht Teil der Indikation der gegenständlichen Methode sind.

Eine Bewertung der bisherigen Therapieformen befindet sich im Clinical Evaluation Report Kap 3.3. „State of the Art in Chronic Bronchitis Treatment“ (Gala Therapeutics 2020a).

## 2. Angaben zur angefragten Methode

Beschreiben Sie hier möglichst konkret die Methode, die Gegenstand Ihrer in Abschnitt I Nummer 4 genannten NUB-Anfrage ist. Erläutern Sie dazu den theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz der angefragten Methode. Bitte beachten Sie: eine Methode im Sinne des § 137h SGB V wird durch zwei Komponenten definiert:

- a) das Wirkprinzip und
- b) das Anwendungsgebiet

2.1 Angaben aus Ihrer NUB-Anfrage zur Beschreibung der Methode

**Übertragen Sie zunächst nachfolgend die Angaben aus den entsprechenden Feldern Ihrer NUB-Anfrage, wie Sie sie auf dem InEK-Datenportal eingegeben haben. Wenn Sie dort eines der im Folgenden abgefragten Felder freigelassen haben, tragen Sie bitte in dem entsprechenden Feld dieses Formulars „keine Angabe in NUB-Anfrage“ ein.**

a) Beschreibung der neuen Methode

RheOx wurde zur Behandlung der chronischen Bronchitis entwickelt - die Erkrankung der Atemwege im Zusammenhang mit der COPD. Die COPD ist eine Lungenerkrankung unter anderem in Folge von chronischem Zigarettenrauchen. Sie stellt ein erhebliches Problem der öffentlichen Gesundheit dar, das weltweit an fünfter Stelle im Bezug auf die Krankheitslast und an dritter Stelle in Hinblick auf die Mortalität steht (Vogelmeier et al. 2017). Die Lebenszeitprävalenz der chronischen Bronchitis in Deutschland beträgt knapp 10 % bei den Frauen und gut 7 % bei den Männern (Robert Koch-Institut (RKI) 2012).

Die zu bewertende Methode, Bronchiale Rheoplastie, zielt auf die Behandlung von Patienten mit chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD (GOLD 1-3) ab: Die Therapieformen für weiter fortgeschrittene Krankheitsstadien (z.B. für Lungenemphysem bzw. GOLD IV) werden hier nicht weiter ausgeführt, da sie NICHT Teil der Indikation der gegenständlichen Methode sind.

Die S3- und S2K-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit akutem und chronischem Husten (Kardos et al. 2010; Kardos et al. 2019) unterscheidet zwischen chronischer (nicht obstruktiver) Bronchitis und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease = COPD).

Die chronisch (nicht obstruktive) Bronchitis (im Folgenden chronische Bronchitis genannt) ist dort gemäß der WHO Definition: Husten und Auswurf an den meisten Tagen des Jahres, jedoch mindestens drei Monate lang in zwei aufeinander folgenden Jahren, falls weitere Erkrankungen, die Husten hervorrufen können, ausgeschlossen worden sind (Kardos et al. 2010; Kardos et al. 2019). Die WHO unterscheidet in einer neueren Definition nicht mehr zwischen der chronischen Bronchitis und der COPD: „Die bekannteren Begriffe "chronische Bronchitis" und "Emphysem" werden nicht mehr verwendet, sondern sind nun in der COPD-Diagnose enthalten.“ (WHO 2019)

Chronische Bronchitis in Verbindung mit COPD führt zu schlechteren Langzeitergebnissen, geht mit häufigeren Exazerbationen einher und bedeutet eine deutlich schlechtere Lebensqualität für die Patienten. Die Ergebnisse von Kim et al. zeigen, dass COPD Patienten mit chronischer Bronchitis (CB+) im Vergleich zu COPD Patienten ohne chronische Bronchitis (CB-) schwerwiegendere Atemwegsbeschwerden und ein höheres Risiko für Exazerbationen aufweisen. Die Gruppe der CB+ Patienten hatte außerdem eine höhere Wahrscheinlichkeit, nachts aufgrund von Atemnot und Hustenanfällen aufzuwachen. Die chronische Bronchitis kann bei den Betroffenen im höheren Lebensalter vermehrt zu Berufsunfähigkeit und/oder Krankheitstagen bzw. Kuraufenthalten führen (Langen U, Röhmel J, Ellert U et al. 2007). Sie geht zudem mit erhöhter Inanspruchnahme ambulanter

und stationärer medizinischer Versorgung sowie mit deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität einher (Langen U, Röhmel J, Ellert U et al. 2007; Kim und Criner 2013).

Die derzeitige Möglichkeit für die symptomatische Behandlung des Hustens ist laut Leitlinie sowohl in Hinblick auf die Evidenzlage als auch auf ihre Wirksamkeit bzw. auf die Nebenwirkungen sehr begrenzt. Die Atemphysiotherapie ist anwendbar sowohl bei produktivem als auch unproduktivem Husten (Kardos et al. 2019). Die medikamentöse Therapie kann mit einem protussivem (Expektorantien) oder antitussivem (Prototyp: Kodein) Therapieanspruch verwendet werden. Für die COPD der Schweregrade GOLD I-III beschreibt die deutsche Leitlinie (Vogelmeier et al. 2017) als Behandlungsoptionen präventive Maßnahmen, medikamentöse Therapien und nicht medikamentöse Behandlungsoptionen wie Schulung, Physiotherapie, körperliches Training, Ernährungsberatung. In der Leitlinie von 2007 wird auch ein Stufenplan für die Schweregrade 1-3 vorgestellt (Vogelmeier et al. 2007).

COPD Patient mit chronischer Bronchitis benötigen eine gezieltere Therapie, die auf die chronische Schleimproduktion und die Raucherentwöhnung abzielt, nicht nur um die Symptome zu lindern, sondern auch um das Risiko zu verringern, die Lebensqualität und die Ergebnisse zu verbessern (Kim et al. 2011).

#### Indikation

Die bronchoskopische Ablation des Bronchialepithels und der Mucosa mittels gepulster, elektrischer Felder kommt bei Patienten mit mittlerer bis schwerer chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD (GOLD 1-3) zum Einsatz.

#### Methodenbeschreibung

Für die bronchoskopische Ablation mittels kurz-gepulster, elektrischer Felder von schleimproduzierenden Atemwegszellen (Epithel und submuköse Gewebeschichten) bei Patienten mit moderater oder schwerer chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD (GOLD 1-3 (Valipour et al. 2019b) (Gala Therapeutics 2019b) kommt das RheOx™-System der Fa. Gala Therapeutics Inc., USA, zum Einsatz. Es besteht aus einem Generator und einem Ablationskatheter. Der Generator verfügt über Kontrollen zum Einleiten und Beenden der Behandlung, sowie über Anzeigen zur Überwachung der Behandlung. Dazu gehört ein handelsübliches Herzüberwachungsgerät, um eine zuverlässige Synchronisation der Energiezufuhr mit dem Herzzyklus des Patienten zu gewährleisten und das Risiko von Herzrhythmusstörungen zu reduzieren. Der Softwarealgorithmus des Generators verfolgt den Herzzyklus und liefert Energie nur während der nicht gefährdenden Zeit eines normalen Herzzyklus.

Der Generator erzeugt hochfrequente, kurz gepulste elektrische Felder mithilfe einer spezifischen Wellenform, um nur die schleimproduzierenden Zellen in der Umgebung zu erfassen, die über den Katheter an die Atemwegswand abgegeben wird.

Der Ablationskatheter ist ein steriler Einwegkatheter mit einer einzigen monopolaren Elektrode an der distalen Spitze. Diese wird ähnlich einem Stent aufgeweitet und kontaktiert die Atemwegswand, um die Energie an die gewünschte Stelle zu bringen. Es können Atemwegsdurchmesser von 3 mm bis 18 mm behandelt werden. Die Dauer der Aktivierung liegt bei ungefähr 5 sec pro zu behandelnde Stelle. Die Anzahl der Aktivierungen hängt von der Anatomie des Patienten ab und liegt im Mittel bei 45 Aktivierungen pro Lunge.

Der Eingriff wird unter Vollnarkose mittels eines Bronchoskops durchgeführt (Valipour et al. 2019b). Nachdem der Katheter im Zielgebiet positioniert und die Elektrode die Atemwegswand zirkumferenziell berührt, wird der Generator aktiviert. Diese Sequenz wird wiederholt, bis alle zugänglichen Atemwegsschleimhäute behandelt sind. Zuerst wird der rechte Lungenflügel behandelt, einen Monat später der linke.

Der Wirkmechanismus des Systems funktioniert über die Aussendung hochfrequenter, kurzzeitiger, gepulster nicht-thermischer elektrischer Signale an das Atemwegepithel und die Schleimhaut. Diese gezielte Energiezufuhr soll den Zelltod durch osmotische Schwellungen und Apoptose mit anschließender Regeneration des normalisierten Epithels bewirken. Durch

diese Rejuvenation wird die übermäßige Schleimbildung und Husten beseitigt, die Lebensqualität der Patienten verbessert und ein Fortschreiten der Krankheit verhindert.

Das RheOx™-Verfahren wurde bisher in 61 Patienten in 3 klinischen Studien untersucht, CS001/CS002 (N=30, publiziert in 2020), CS003 (N=21, Follow-Up läuft noch), CS004 (N=10, Follow-Up läuft noch).

Die vollständigen 12-Monats-Ergebnisse der RheOx Multi-Center-Studie (CS001/CS002) werden von Valipour (Valipour et al. 2020) wie folgt beschrieben:

Die bronchiale Rheoplastie wurde bei allen 30 Patienten durchgeführt [63% männlich, Durchschnittsalter 67 (Standardabweichung 7,4), postbronchodilatorisches forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde 65% (21%)]. Die Patienten, die in die klinischen Studien (CS001 und CS002) aufgenommen wurden, stellen eine hochsymptomatische Studienpopulation mit einem durchschnittlichen SGRQ-Score von 59,6 und einem durchschnittlichen CAT-Score von 25,6 dar, obwohl fast alle Patienten mit einer leitliniengerechten medikamentösen Therapie (LABA, LAMA und/oder ICS) eingestellt sind. Sicherheitsdaten haben gezeigt, dass das Verfahren gut verträglich ist. Es gab keine geräte- und 4 verfahrensbezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Das am häufigsten gemeldete SAE war die Exazerbation der COPD, die bei 13% der Patienten auftrat, was für diese Population, die sich einer Bronchoskopie unterzieht, typisch ist. Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden im Laufe des Follow-Ups gelöst. Es ergaben sich keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich der Lungenfunktion.

Der klinische Nutzen für Patienten nach der RheOx-Behandlung wurde durch die Bewertung der Lebensqualitäts-Scores SGRQ und CAT gemessen. Diese Instrumente sind etablierte und klinisch validierte krankheitsspezifische Fragebögen, welche die Lebensqualität von Patienten mit COPD bewerten.

Die durchschnittlichen Verringerungen von CAT und SGRQ Score gegenüber den Ausgangswerten betragen -7,0 ( $p=0,0008$ ) und -15,2 ( $p=0,0003$ ) Punkte, was den minimalen klinisch relevanten Unterschied (minimally clinically important Difference MCID) übertraf (-4 Punkte für SGRQ, -2 Punkte für CAT). Die Histologie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der Becherzellhyperplasie ( $p<0,001$ ).

Diese Studie liefert Sicherheits- und die ersten Ergebnisse zur Wirksamkeit der Bronchialrheoplastie bei Patienten mit symptomatischer chronischer Bronchitis.

Die Interimsdaten aus CS003 und CS004 stimmen mit den Ergebnissen aus CS001/CS002 überein:

Im Rahmen der CS003 wurden 21 Patienten mit einer bilateralen bronchialen Rheoplastie behandelt. 15 Patienten haben bisher einen 12-monatigen Follow-Up abgeschlossen. Es wurden keine geräte- oder verfahrensbezogenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gemeldet. Es wurden klinisch signifikante Verbesserungen sowohl des CAT als auch des SGRQ Scores gemessen, durchschnittlich  $-7,47\pm 5,3$  bzw.  $-17\pm 13,06$ .

10 Patienten wurden in die CS004 Studie eingeschlossen. 7 Patienten haben den 12-monatigen Follow-Up abgeschlossen. Eine COPD-Exazerbation trat während der Erholungsphase der Behandlung auf, die möglicherweise mit dem Gerät und dem Verfahren zusammenhing. Es wurden klinisch signifikante Verbesserungen sowohl des CAT als auch des SGRQ Scores gemessen, durchschnittlich  $-7,86\pm 8,45$  bzw.  $-15,35\pm 19,94$ .

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die endoskopische Ablation mittels kurzgepulster, elektrischer Felder mit RheOx eine sichere Methode mit positivem Nutzen-Risiko-Profil für die Behandlung von Patienten mit chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD (GOLD 1-3) darstellt und ein hohes Potential hat, die Behandlung der Patienten zu verbessern.



b) Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?
5-320.x
c) Anmerkungen zu den Prozeduren
Neuer OPS 5-320.7 lt. Vorabveröffentlichung OPS für das Systemjahr 2021
<p>2.2 Beschreibung des Wirkprinzips</p> <p><i>Beschreiben Sie aufbauend auf den Angaben in Ihrer NUB-Anfrage hierbei insbesondere die einzelnen Prozessschritte, die im Rahmen der Methode bei der Patientin oder dem Patienten angewendet werden und beschreiben Sie, nach welcher Rationale das durch die Anwendung angestrebte diagnostische oder therapeutische Ziel erreicht werden soll.</i></p>
<p>Beschreibung des Medizinprodukts:</p> <p>Das RheOx System besteht aus:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Generator</li><li>- Ablationskatheter</li></ul> <p>Der Generator ist ein transportables, unsteriles, elektrisches Gerät. Es besteht aus Hardware, Software, einer Touchscreen-Benutzeroberfläche, einem Netzkabel und einem Fußschalter. Es verfügt über Kontrollen zum Einleiten und Beenden der Behandlung sowie über Anzeigen zur Überwachung der Behandlung. Dazu gehört ein handelsübliches Herzüberwachungsgerät, um eine zuverlässige Synchronisation der Energiezufuhr mit dem Herzzyklus des Patienten zu gewährleisten, um so das Risiko von Herzrhythmusstörungen zu reduzieren. Der Softwarealgorithmus des Generators verfolgt den Herzzyklus und liefert Energie nur während der nicht gefährdeten Zeit eines normalen Herzzyklus.</p> <p>Der Ablationskatheter ist ein steriler Einwegkatheter mit einer einzigen monopolaren Elektrode an der distalen Spitze ausgestattet, die, wenn sie über den Griffmechanismus aufgeweitet wird, die Atemwegswand kontaktiert, um die Energie an die gewünschte Stelle zu bringen. Es wurde entwickelt, um Atemwegsdurchmesser von 3 mm bis 18 mm zu behandeln.</p> <p>Die Dauer der Aktivierung liegt bei ungefähr 5 sec pro zu behandelnde Stelle. Die Anzahl der Aktivierungen hängt von der Anatomie des Patienten ab und liegt im Mittel bei 45 pro Lungenseite.</p> <p>Das System funktioniert, indem es über den Katheter hochfrequente, kurzzeitige, gepulste, nicht-thermische elektrische Signale an das respiratorische Epithel und die Schleimhaut abgibt. Diese gezielte Energie soll den Zelltod durch osmotische Schwellung und Apoptose mit nachfolgender Regeneration des normalisierten Epithels bewirken. Diese Regeneration beseitigt übermäßige Schleimbildung und Husten, verbessert die Lebensqualität des Patienten und kann das Fortschreiten der Krankheit verhindern. Für eine genauere Beschreibung der Art und Weise, wie die Energie abgegeben wird, siehe Kapitel 2.3 Systembeschreibung des CER (Gala Therapeutics 2020a).</p>

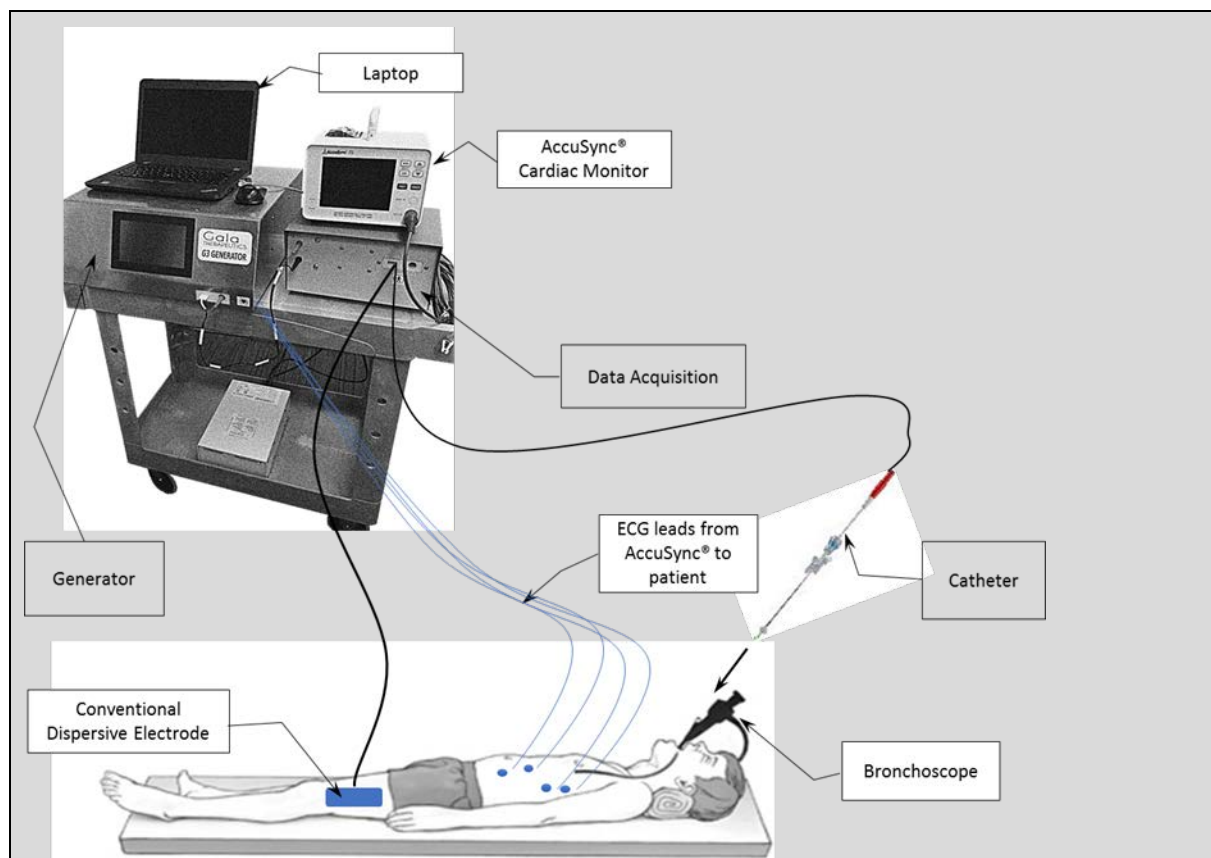


Abbildung 5 RheOx System

#### Prozessschritte:

Der Eingriff wird unter Vollnarkose mittels eines Bronchoskops durchgeführt (Valipour et al. 2019a). Sobald das Bronchoskop positioniert ist, wird der endobronchiale Katheter eingeführt, an die Zielposition in den Atemwegen gebracht und die Elektrode wird so ausgedehnt, dass sie mit Hilfe des Kathetergriffmechanismus die Atemwegswand zirkumferenziell berührt. Anschließend wird der Generator aktiviert, um für ca. fünf Sekunden Energie an die Atemwege abzugeben. Danach wird der Katheter eingefahren, an der nächsten Zielposition in unmittelbarer Nähe zur vorherigen Aktivierung wieder entfaltet und es wird erneut Energie abgegeben. Diese Sequenz wird wiederholt, bis alle zugänglichen Atemwegsschleimhäute behandelt sind. Der Anwender behandelt von den distalen Segmentbronchien nach proximal bis zur carina bronchialis. Zuerst wird der rechte Lungenflügel behandelt, einen Monat später der linke.

#### Rationale:

Der einzigartige Wirkmechanismus des Systems funktioniert über die Aussendung hochfrequenter, kurzzeitiger, nicht-thermischer, gepulster, elektrischer Signale an das Atemwegepithel und die Schleimhaut. Diese gezielte Energiezufuhr soll den Zelltod durch osmotische Schwellungen und Apoptose mit anschließender Regeneration des normalisierten Epithels bewirken. Durch diese Rejuvenation wird die übermäßige Schleimbildung und Husten beseitigt, die Lebensqualität der Patienten verbessert und ein Fortschreiten der Krankheit verhindert.

## 2.3 Beschreibung des Anwendungsgebiets\*

*Beschreiben Sie die Patientengruppe, bei der das unter Nummer 2.2 beschriebene Wirkprinzip angewendet werden soll. Benennen Sie die Krankheit sowie gegebenenfalls Krankheitsstadium, Alter, Geschlecht oder Kontraindikationen. **Die Angabe in diesem Feld muss deckungsgleich mit der Angabe in dem Feld des InEK-Datenportals „Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?“ Ihrer in Abschnitt I Nummer 4 genannten NUB-Anfrage sein.***

Indikation und Krankheitsstadium gemäß „Instruction for Use“ (IFU) (Gala Therapeutics 2020c):

Patienten mit moderater oder schwerer chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD Schweregrad GOLD 1-3.

Kontraindikationen gemäß IFU:

Patienten mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator, Herzschrittmacher oder einem anderen implantierbaren elektrischem Gerät.

Patienten mit einer Vorgeschichte von ventrikulärer Tachyarrhythmie und einer klinisch bedeutsamen atrialen Tachyarrhythmie. (d.h. Anomalie mit Vitalparametern) und/oder Vorgeschichte eines AV-Blocks zweiten oder dritten Grades vom Typ II.

Der Patient hat Atemwegsstent(e), Ventile, Spulen oder andere Lungenimplantate oder -prothesen.

Gold 4 COPD-Patienten wurden nicht in die Studien eingeschlossen, sie profitieren wahrscheinlich eher nicht von der Behandlung, RheOx wird für diese Patienten daher nicht empfohlen.

Die Methode wird außerdem nicht für Patienten mit ausgeprägtem oder schwerem Emphysem empfohlen. Die bisherigen Daten zeigen, dass Patienten mit einem Emphysem gemäß obiger Klassifikation nicht von der Methode profitieren. Ihre Symptome sind wahrscheinlich stärker durch das Emphysem als durch die Schleimbildung bei CB bedingt.

Daraus ergeben sich folgende ICDs:

J41 Einfache und schleimig-eitrige chronische Bronchitis

J41.0 Einfache chronische Bronchitis

J41.1 Schleimig-eitrige chronische Bronchitis

J41.8 Mischformen von einfacher und schleimig-eitriger chronischer Bronchitis

J42 Nicht näher bezeichnete chronische Bronchitis

\* Diese Angaben werden bereits im Rahmen der Bestätigung des Eingangs der Informationen auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

### 3. Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

*Sofern Sie in Abschnitt I Nummer 3 mehrere Medizinprodukte angegeben haben, vervielfältigen Sie dieses Feld Nummer 3 und füllen Sie es je Medizinprodukt aus.*

#### 3.1 Benennung und Beschreibung des in Abschnitt I Nummer 3 angegebenen Medizinprodukts und seiner Einbindung in die angefragte Methode

*Erläutern Sie hierbei insbesondere den Stellenwert des Medizinprodukts im Rahmen des unter Nummer 2.2 beschriebenen Wirkprinzips unter Berücksichtigung der Frage, ob die technische Anwendung der angefragten Methode maßgeblich auf dem Medizinprodukt beruht.*

Die Rejuvenation von schleimproduzierenden Atemwegszellen (Epithel und submuköse Gewebeschichten) wird erreicht, indem nicht-thermische, gezielte gepulste Energie bis zu

einer Tiefe von etwa 400 Mikrometern an das Gewebe abgegeben wird, die im RheOx™ Generator (GTI006) erzeugt und durch den RheOx™ Katheter (GTI005-01 und GTI005-02) übertragen wird. Dies führt zum Zelltod durch osmotische Schwellung und Apoptose. Die architektonische Funktion des Gewebes wird dadurch nicht zerstört, so dass die lokale extrazelluläre Matrix intakt bleibt und die nachfolgende Regeneration des normalisierten Epithels und eine reduzierte Schleimproduktion ermöglicht wird.

Andere ablativ Verfahren wie die Radiofrequenzablation, Kryoablation oder Dampfablation bewirken durch die, gegenüber dem hier verwendeten Medizinprodukt, höhere Energiedosis eine endgültige Zerstörung und Vernarbung des Gewebes, d.h. es erfolgt keine Neubildung und Funktionswiederherstellung des ursprünglichen Gewebes. Damit ist die Durchführung der Methode von dem speziellen Medizinprodukt bzw. von der speziellen Intervention abhängig, da andere Verfahren in dieser Indikation nicht die entsprechende Wirkung erzielen.

### 3.2 Angaben zum Kriterium „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“

#### Einordnung des Medizinprodukts

aktives implantierbares Medizinprodukt gemäß Richtlinie 90/385/EWG (weiter mit 4.)

Medizinprodukt der Klasse III gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG

*Geben Sie an, ob mit dem Einsatz des Medizinprodukts in Funktionen von Organen oder Organsystemen eingegriffen wird. Falls ja, beschreiben Sie, in welche Funktionen eingegriffen wird und zu welchem Ausmaß die Funktionen beeinflusst werden (bspw. Angabe von Dauer, Intensität oder Frequenz der Beeinflussung).*

*Diese Angaben sind für den G-BA relevant um zu prüfen, ob die Anwendung des Medizinprodukts einen besonders invasiven Charakter gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 3 VerfO aufweist. Ein besonders invasiver Charakter liegt bei Anwendung eines Medizinprodukts der Klasse III demnach vor, wenn mit dem Einsatz des Medizinproduktes ein erheblicher Eingriff in wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einhergeht. Erheblich ist ein Eingriff, der die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems langfristig verändert oder ersetzt oder den Einsatz des Medizinprodukts in direktem Kontakt mit dem Herzen, dem zentralen Kreislaufsystem oder dem zentralen Nervensystem zur Folge hat. Für die Bestimmung, ob der Eingriff die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems verändert oder ersetzt, sind nach 2. Kapitel § 30 Absatz 3a Satz 2 VerfO auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Medizinprodukt der Klasse IIb gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG

*Erläutern Sie, ob das Medizinprodukt mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt in Funktionen von Organen oder Organsystemen eingreift. Falls ja, beschreiben Sie, in welche Funktionen eingegriffen wird und zu welchem Ausmaß die Funktionen beeinflusst werden (bspw. Angabe von Dauer, Intensität oder Frequenz der Beeinflussung).*

*Diese Angaben sind für den G-BA relevant um zu prüfen, ob die Anwendung des Medizinprodukts einen besonders invasiven Charakter gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 4 VerfO aufweist. Ein besonders invasiver Charakter liegt bei Anwendung eines Medizinprodukts der Klasse IIb demnach vor, wenn das Medizinprodukt mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirkt. Für die Bestimmung, ob der Eingriff die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems verändert oder ersetzt, sind nach 2. Kapitel § 30 Absatz 4a Satz 2 VerfO auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

#### 4. Angaben für die Prüfung der Neuheit des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der angefragten Methode

*Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 1 VerfO weist eine angefragte Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept auf, wenn sich ihr Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet von anderen, in der stationären Versorgung bereits systematisch eingeführten Herangehensweisen (im Folgenden: bereits eingeführte Methoden) wesentlich unterscheidet. Die Neuheit des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der angefragten Methode kann daher sowohl auf einem Unterschied im Wirkprinzip als auch auf einem Unterschied im Anwendungsgebiet beruhen. Vereinfacht betrachtet bedeutet dabei ein „Unterschied im Wirkprinzip“, dass im Rahmen der angefragten Methode bei der gleichen Patientengruppe nunmehr ein gegenüber dem bei den bereits eingeführten Methoden eingesetzten medizinischen Verfahren neues oder wesentlich weiterentwickeltes Verfahren (unter Einsatz des unter Nummer 3 benannten Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse) angewendet werden soll. Ein „Unterschied im Anwendungsgebiet“ bedeutet, dass mit dem medizinischen Verfahren einer bereits eingeführten Methode (unter Einsatz des unter Nummer 3 benannten Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse) nunmehr eine neue, bisher anderweitig behandelte Patientengruppe behandelt werden soll. Nähere Erläuterungen insbesondere zu den Begrifflichkeiten „bereits eingeführte systematische Herangehensweisen“, „Wirkprinzip“ und „Anwendungsgebiet“ finden Sie im 2. Kapitel § 31 VerfO.*

*Aufgrund Ihrer nachfolgenden Angaben prüft der G-BA, ob die von Ihnen angefragte Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept aufweist. In diesem Zusammenhang prüft der G-BA beispielsweise auch die Übertragbarkeit der vorhandenen Erkenntnisse auf den Anwendungskontext der angefragten Methode.*

##### 4.1 Angaben aus Ihrer NUB-Anfrage zur Neuheit der angefragten Methode

**Übertragen Sie nachfolgend die Angaben aus den entsprechenden Feldern Ihrer NUB-Anfrage, wie Sie sie auf dem InEK-Datenportal eingegeben haben.**

##### a) Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?

Die oben beschriebenen derzeitigen Behandlungsoptionen der chronischen Bronchitis mit und ohne COPD mit nicht-medikamentösen und medikamentösen Therapien werden um eine zusätzliche Methode ergänzt. Für die bisherigen Verfahren des SOC gibt es keine OPS-Kodes.

Chirurgische oder bronchoskopisch-interventionelle Verfahren (Coils, Ventile, Gezielte Lungendenervation) sind für Patienten in stark fortgeschrittenem Krankheitsstadium GOLD 4 und schwerem Lungenemphysem vorgesehen. Diese Patienten kommen für diese Methode nicht in Frage.

##### b) Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu, und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?

Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten zielen nicht auf die Zellen ab, die für die überschüssige Schleimproduktion verantwortlich sind. Das einzige Medikament, das für chronische Bronchitis indiziert ist, ist Roflumilast, hat aber ein Nebenwirkungsprofil, das seine Anwendung in der klinischen Praxis einschränkt (Baye 2012).

Die Behandlung mittels gepulster, elektrischer Felder ist ein völlig anderes Wirkprinzip als die medikamentöse Behandlung. Hier wird gezielte Energie bis in eine Tiefe von etwa 400 Mikrometern eingebracht, um die abnormalen schleimproduzierenden Zellen zu zerstören. Dies geschieht indem die zelluläre Hämostase gestört wird, was osmotische Schwellung und Apoptose auslöst. Es werden normale Zellen gebildet, wodurch die Schleimsekretion

reduziert und die Symptome und Behandlungsergebnisse der chronischen Bronchitis verbessert werden.

Bei der Destruktion von Tumoren am Knochen, der Leber, Pankreas, am Rektum, Magen, Nebenniere kommt die irreversible Elektroporation, eine Form der Ablation mittels gepulster, elektrischer Felder, sowohl endoskopisch, also auch offen chirurgisch und laparoskopisch zum Einsatz. An der Lunge erfolgt der Einsatz bisher nur perkutan.

Der Umfang des Einsatzes ist gering (500 Fälle in allen in Indikation), an der Lunge werden nur 8 Fälle berichtet (Quelle: Destatis 2017, G-BA Qualitätsbericht 2017).

Andere Geräte zur irreversiblen Elektroporation- oder Ablation mittels gepulster, elektrischer Felder sind jedoch NICHT für chronische Bronchitis indiziert und nicht speziell auf das Epithel und die submukösen Schichten der Atemwege ausgerichtet. Das RheOx-System verwendet monopolare Energie in einer zweiphasigen Wellenform, die auf die schleimproduzierenden Zellen zugeschnitten ist, mit einer effektiven Reichweite von 0,05 cm und ohne Auswirkungen auf das umliegende Gewebe (Gala Therapeutics 2017d).

Die Elektroporation wird derzeit für die Destruktion von Tumoren eingesetzt und weicht damit grundsätzlich von der Indikation der chronischen Bronchitis und COPD ab.

Damit sind die Voraussetzung für ein neues theoretische wissenschaftliches Konzept gegeben, dass der G-BA in seinem Beschluss vom 06.02.2020 unter BAnz AT 26.02.2020 B3t veröffentlicht hat.

Für 2021 wird daher vom DIMDI auch ein neuer OPS-Code eingeführt.

c) Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?

Es liegen noch keine Informationen vor, wie sich die Methode auf die Verweildauer auswirkt.

d) Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

2020

4.2 Angabe zu den bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode

*a) Benennen und beschreiben Sie in einem ersten Schritt welche medizinischen Verfahren in der Versorgung der unter Nummer 2.3 genannten Patientengruppe bereits angewendet werden. Geben Sie an, welche Informationen für die Anwendung der Verfahren vorliegen: Gibt es Informationen aus Leitlinien oder systematischen Übersichtsarbeiten? Sind für diese medizinischen Verfahren spezifische OPS-Kodes vorhanden?*

Siehe Beschluss zur Beratungsanfrage nach § 137h vom 06.02.2020

*b) Stellen Sie in einem zweiten Schritt dar, ob und wie sich die angefragte Methode von den unter a) beschriebenen Verfahren in ihrem Wirkprinzip unterscheidet. Hierbei können mitunter der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der angefragten Methode, eine veränderte Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten oder andere Eigenschaften und Funktionsweisen des unter Nummer 3 beschriebenen Medizinprodukts relevant sein.*

Siehe Beschluss zur Beratungsanfrage nach § 137h vom 06.02.2020

4.3 Angabe zu Anwendungsgebieten, in denen das Wirkprinzip der angefragten Methode bereits angewendet wird

a) *Benennen und beschreiben Sie in einem ersten Schritt, ob und falls ja bei welchen Patientengruppen das unter Nummer 2.2 genannte medizinische Verfahren der angefragten Methode bereits angewendet wird. Stellen Sie zudem den theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz des medizinischen Verfahrens bei der hier genannten Patientengruppe (bisheriges Anwendungsgebiet) dar. Benennen Sie die wesentliche Datengrundlage für die Anwendung des medizinischen Verfahrens der angefragten Methode bei den hier benannten Patientengruppen. Berücksichtigen Sie dabei insbesondere Informationen aus Leitlinien oder systematischen Übersichtsarbeiten.*

Siehe Beschluss zur Beratungsanfrage nach § 137h vom 06.02.2020

b) *Stellen Sie in einem zweiten Schritt dar, worin der Unterschied zwischen der unter 2.3 beschriebenen Patientengruppe und den unter a) beschriebenen Patientengruppen (beispielsweise im Hinblick auf Krankheit, Krankheitsstadium, Alter, Geschlecht, erwartete oder bezweckte Auswirkung des angewendeten medizinischen Verfahrens) besteht. Falls Sie unter a) keine Patientengruppe benannt haben, kann ein Eintrag hier entfallen.*

Siehe Beschluss zur Beratungsanfrage nach § 137h vom 06.02.2020

## **5. Zusammenfassende Darstellung der Vorteile der Methode im Vergleich zu bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode.**

*Beschreiben Sie nachstehend möglichst kurz und präzise, welche Vorteile die Methode im Vergleich zu bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode bietet.*

*Diese/r postulierte/n Vorteil/e kann/können sich ggü. der in Nummer 4.2 genannten angemessenen Vergleichsintervention(en) etwa durch folgende Eigenschaften ergeben:*

- *Verbesserung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, zur Morbidität und/oder zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität*
- *weniger invasiv oder weniger Nebenwirkungen*
- *Anwendung bei bestimmten Patienten, bei denen bereits verfügbare Verfahren nicht erfolgreich anwendbar sind*

*Sofern die postulierten Vorteile sich zwischen einzelnen Teilindikationen unterscheiden, stellen Sie die jeweiligen Vorteile bitte separat je Teilindikation dar.*

Chronische Bronchitis ist mit einer Vielzahl klinischer Konsequenzen verbunden, u.a. mit einem beschleunigten Rückgang der Lungenfunktion, einem erhöhten Risiko von Exazerbationen, einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einer erhöhten Gesamtmortalität, und gilt daher als irreversibel beeinträchtigende Erkrankung. Darüber hinaus ist die chronische Bronchitis mit einer übermäßigen Abnahme der FEV1 und einem erhöhten Risiko einer COPD-Krankenhauseinweisung verbunden.

Obwohl mehrere pharmakologische Wirkstoffe klinisch zur Behandlung der chronischen Bronchitis eingesetzt werden, gibt es nur wenige oder gar keine Hinweise darauf, dass sie bei chronischer Bronchitis wirksam sind. Die verfügbaren Therapien zielen nicht direkt auf die hypersekretorischen Zellen in den Atemwegen ab, sind nicht wirksam und können zu schweren Nebenwirkungen führen. Das einzige Medikament, das bei chronischer Bronchitis indiziert ist, ist Roflumilast, das schwere gastrointestinale Nebenwirkungen hat, die seine



klinische Anwendung einschränken. Glukokortikoide können die Schleimhypersekretion reduzieren, aber inhalierte Kortikosteroide erhöhen die Lungenentzündungsrate, und orale Kortikosteroide sind bei chronischer Verabreichung mit zahlreichen schweren Nebenwirkungen verbunden.

RheOx behandelt Patienten, bei denen eine chronische Bronchitis diagnostiziert wurde, durch direkte nicht-thermische Ablation der hypersekretorischen Atemwegszellen, wodurch die Schleimsekretion reduziert und die Symptome und Ergebnisse der chronischen Bronchitis verbessert werden.

Daten aus klinischen Studien zur Untersuchung von RheOx unterstützen ein günstiges Sicherheitsprofil ohne gerätebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder unvorhergesehene unerwünschte Gerätewirkungen. Bis heute wurden 61 Patienten in drei verschiedenen Studien mit RheOx behandelt, ohne dass gerätebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder unerwartete unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet wurden. Es wurden 4 schwerwiegende verfahrensbezogene unerwünschte Ereignisse in CS001/CS002 und 1 in CS004 gemeldet. Die am häufigsten berichtete verfahrensbedingte SAE war eine COPD-Exazerbation, die typisch für diese Population ist, die sich einer Bronchoskopie unterzieht. Alle Ereignisse klangen ohne weitere Folgeerscheinungen ab. Darüber hinaus gab es keine signifikanten Veränderungen der Lungenfunktion.

Die Patienten, die in die drei Studien (CS001/CS002, CS003, CS004) eingeschlossen wurden, waren trotz der in den Leitlinien empfohlenen medikamentösen Therapie hochgradig symptomatisch mit einem durchschnittlichen SGRQ-Score von 59,6, 60,1 bzw. 56,2. Der klinische Nutzen von RheOx wurde mit Hilfe gut etablierter und klinisch validierter krankheitsspezifischer Fragebögen gemessen, um die Lebensqualität mit dem COPD Assessment Test (CAT) und dem St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) zu beurteilen. Alle drei Studien zeigten sowohl beim CAT-Score als auch beim SGRQ-Score eine Verbesserung der Lebensqualität nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert. Die CAT-Scores verbesserten sich in den Studien CS001/CS002, CS003 und CS004 im Durchschnitt um jeweils -7,2, -7,5 und -7,9 Punkte. Ebenso verbesserten sich auch die SGRQ-Scores in allen drei Studien mit einer durchschnittlichen Verbesserung von -15,2, -17 bzw. -15,35 Punkten. Diese Verbesserungen übertrafen bei weitem den minimalen Unterschied in der klinischen Bedeutung (MCID) von 2 Punkten für CAT und 4 Punkten für SGRQ. Darüber hinaus zeigte die in der ersten Studie durchgeführte Histopathologie eine signifikante Verringerung der Becherzellhyperplasie, was den Wirkungsmechanismus unterstützt.

Diese klinischen Ergebnisse unterstützen RheOx als Behandlungsoption für Patienten mit chronischer Bronchitis, die trotz leitliniengerechter pharmakologischer Behandlung symptomatisch bleiben.

**6. Erfahrungen bei der Anwendung des Medizinprodukts**

Beschreiben Sie nachstehend, welche Erfahrungen Sie in der bisherigen Anwendung des in Abschnitt I Nummer 3 genannten Medizinprodukts gesammelt haben.

a) Welche Aspekte müssen bei der Handhabung beachtet werden? Haben sich bei der Anwendung besondere Vorteile oder Probleme ergeben? Gibt es bei der Anwendung des Produkts aus Ihrer Sicht spezifische Risiken für Patientinnen und Patienten?

b) Welche Anforderungen für die Anwendung können Sie nach diesen Erfahrungen empfehlen (u. a. die Qualifikation der Ärztinnen und Ärzte und des weiteren medizinischen Personals, spezielles Training (auch des Behandlungsteams), Überwachungsbedarf der Patientinnen oder Patienten, spezielle (Notfall-)Maßnahmen, erforderliche apparativ-technische Rahmenbedingungen)? Bitte begründen Sie die Anforderungen soweit möglich (optionale Angabe)

Zu a) Insgesamt ist die Bedienung des Geräts und die Durchführung der Behandlung sehr einfach und klar. Der Katheter wird direkt an das Oszilloskop angeschlossen, und das Körbchen lässt sich so einheitlich entfalten, dass es sich der Schleimhaut der Atemwege annähert. Sobald der Katheter richtig positioniert ist, betätigt man ein Pedal, und das System synchronisiert sich automatisch mit dem Herzzyklus des Patienten, um das Auftreten von Herzrhythmusstörungen zu verringern, und die Energie wird abgegeben. Darüber hinaus liefert der Generator eine akustische und visuelle Kontrolle der Energieabgabe. Auf Basis der Sicherheit des Systems konnte auch eine Live-Case für den ERS-Kongress (European Respiratory Society Scientific Congress) ohne Schwierigkeiten durchgeführt werden. Das Verfahren ist unkompliziert und sicher, mit einem Risikoprofil, das mit einer Standard-Bronchoskopie vergleichbar ist. Grundsätzlich kann jeder Arzt, der erfahren in der Durchführung von Bronchoskopien ist, das Gerät anwenden.

Zu b) Die von der Firma angebotene Schulung für das Gerät und das System war gründlich. Es ist zu empfehlen, dass das gesamte Behandlungsteam, einschließlich der Anästhesisten, Teil des Schulungsprozesses ist. Zusätzliche Punkte, die hervorgehoben werden sollten, betreffen die Notwendigkeit, während der Behandlung eine niedrige Konzentration des eingeatmeten Sauerstoffs aufrechtzuerhalten. Aus der Sicht der Überwachung und anderer eventuell notwendiger Geräte ist dies im Einklang mit den anderen Bronchoskopieverfahren, die wir durchführen.

**7. Als Volltexte beigefügte Literatur**

*Führen Sie nachfolgend sämtliche von Ihnen in Abschnitt II zitierten Quellen in alphabetischer Reihenfolge des Nachnamens des Erstautors auf Grundlage einer gängigen wissenschaftlichen Formatierung (zum Beispiel Vancouver Style) auf.*

*Diese Quellen sind als Volltexte beizufügen.*

### A. Literaturverzeichnis

Baye, Jordan (2012): Roflumilast (daliresp): a novel phosphodiesterase-4 inhibitor for the treatment of severe chronic obstructive pulmonary disease. In: *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management* 37 (3), S. 149–161.

Buist, A. Sonia; McBurnie, Mary Ann; Vollmer, William M.; Gillespie, Suzanne; Burney, Peter; Mannino, David M. et al. (2007): International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. In: *The Lancet* 370 (9589), S. 741–750. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4.

Forey, Barbara A.; Thornton, Alison J.; Lee, Peter N. (2011): Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema. In: *BMC pulmonary medicine* 11, S. 36. DOI: 10.1186/1471-2466-11-36.

Gala Therapeutics, Inc. (2017a): CS001 Study Protocol: A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the Gala Airway Treatment System on Patients with Chronic Bronchitis in Australia 2017.

Gala Therapeutics, Inc. (2017b): CS002 Study Protocol: A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the Gala Airway Treatment System on Patients with Chronic Bronchitis 2017.

Gala Therapeutics, Inc. (2017c): CS004: (Protocol) A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the Gala Airway Treatment System on Patients with Chronic Bronchitis in Canada 2017.

Gala Therapeutics, Inc. (2017d): Preclinical Review of the Gala Therapeutics Airway Treatment System.

Gala Therapeutics, Inc. (2019a): CE Certificate\_RheOx\_12JUL2019.

Gala Therapeutics, Inc. (2019b): Clinical Evaluation Report, RheOx with the RheOx Catheter, G3.5.

Gala Therapeutics, Inc. (2019c): CS003: (Protocol) A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the RheOx™ on Patients with Chronic Bronchitis in the United States Study 2019.

Gala Therapeutics, Inc. (2019d): Registry: The RheOx™ Bronchial Rheoplasty for the Treatment of Chronic Bronchitis CE-Mark Registry Study. RheOx European Post-Market Clinical Study. NCT04182841, zuletzt aktualisiert am 21.08.2019, zuletzt geprüft am 13.10.2020.

Gala Therapeutics, Inc. (2020a): Clinical Evaluation Report, RheOx with the RheOx Catheter, G3.5.

Gala Therapeutics, Inc. (2020b): Clinical Study Report, Feasibility Studies CS001 and CS002 2020.

Gala Therapeutics, Inc. (21-OCT-2020a): CS003: (Intermediate Report): A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the RheOx™ on Patients with Chronic Bronchitis in the United States Study 21-OCT-2020.

Gala Therapeutics, Inc. (21-OCT-2020b): CS004: (Intermediate Report): A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the Gala Airway Treatment System on Patients with Chronic Bronchitis in Canada 21-OCT-2020.

Gala Therapeutics, Inc. (2020c): RheOx™ Catheter Instructions for Use (IFU). Rev. H.

Gala Therapeutics, Inc. (2020d): The RheSolve Study: A Clinical Evaluation of Bronchial Rheoplasty for the Treatment of the Symptoms of Chronic Bronchitis in Adult Patients with COPD.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2016): GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. Updated 2016.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2017): GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. GOLD-2017-German-Pocket-Guide. Bericht 2018.

Kardos, P.; Berck, H.; Fuchs, K-H; Gillissen, A.; Klimek, L.; Morr, H. et al. (2010): Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit akutem und chronischem Husten. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 64 (6), S. 336–373. DOI: 10.1055/s-0029-1244083.

Kardos, P.; Dinh, Q. T.; Fuchs, K-H; Gillissen, A.; Klimek, L.; Koehler, M. et al. (2019): Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 73 (3), S. 143–180. DOI: 10.1055/a-0808-7409.

Kim, Victor; Criner, Gerard J. (2013): Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 187 (3), S. 228–237. DOI: 10.1164/rccm.201210-1843CI.

Kim, Victor; Han, MeiLan K.; Vance, Gwendolyn B.; Make, Barry J.; Newell, John D.; Hokanson, John E. et al. (2011): The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. In: *Chest* 140 (3), S. 626–633. DOI: 10.1378/chest.10-2948.

Langen U, Röhmel J, Ellert U et al. (2007): Chronische Bronchitis. In: *UMID*, S. 5–8.

Meteran, Howraman; Thomsen, Simon Francis; Harmsen, Lotte; Kyvik, Kirsten Ohm; Skytthe, Axel; Backer, Vibeke (2012): Risk of chronic bronchitis in twin pairs discordant for smoking. In: *Lung* 190 (5), S. 557–561. DOI: 10.1007/s00408-012-9397-5.

Robert Koch-Institut (RKI) (2012): GEDA Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. Chronische Bronchitis.

Valipour, A.; Ing, A.; Williamson, J. P.; Saghiaie, T.; Irving, L.; Steinfert, D. et al. (2019a): (FIH) A7037 - First-in-Human Results of Bronchial Rheoplasty: An Endobronchial Treatment for Chronic Bronchitis (CB). Session D94 - COPD: EPIDEMIOLOGY AND THERAPY. Hg. v. American Thoracic Society. ATS International Conference. Online verfügbar unter <https://www.thoracic.org/>, zuletzt aktualisiert am 22.05.2019, zuletzt geprüft am 29.05.2019.

Valipour, Arschang; Fernandez-Bussy, Sebastian; Ing, Alvin J.; Steinfert, Daniel P.; Snell, Gregory I.; Williamson, Jonathan P. et al. (2020): Bronchial Rheoplasty for Treatment of Chronic Bronchitis. Twelve-Month Results from a Multicenter Clinical Trial. ACTRN12617000330347, NCT03107494. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 202 (5), S. 681–689. DOI: 10.1164/rccm.201908-1546OC.

Valipour, Arschang; Ing, Alvin; Williamson, Jonathan; Saghiaie, Tajalli; Steinfert, Daniel; Irving, Lou et al. (2019b): Late Breaking Abstract - Bronchial Rheoplasty For Treatment of Chronic Bronchitis: 6 Month Results from a Prospective Multi-Center Study. In: *European Respiratory Journal* 54 (RCT448). DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.RCT448.

Vogelmeier, C.; Buhl, R.; Burghuber, O.; Criée, C-P; Ewig, S.; Godnic-Cvar, J. et al. (2018): Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 72 (4), S. 253–308. DOI: 10.1055/s-0043-125031.

Vogelmeier, C.; Buhl, R.; Criée, C. P.; Gillissen, A.; Kardos, P.; Köhler, D. et al. (2007): Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch

obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 61 (5), e1-40. DOI: 10.1055/s-2007-959200.

Vogelmeier, Claus F.; Criner, Gerard J.; Martinez, Fernando J.; Anzueto, Antonio; Barnes, Peter J.; Bourbeau, Jean et al. (2017): Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 195 (5), S. 557–582. DOI: 10.1164/rccm.201701-0218PP.

WHO (2019): Chronic respiratory diseases. COPD: Definition. Hg. v. WHO. Online verfügbar unter <https://www.who.int/respiratory/copd/definition/en/>, zuletzt geprüft am 14.08.2019.

## Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V

### Abschnitt III A Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (vom Hersteller auszufüllen)

Wird hinsichtlich einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse beruht, erstmalig eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes gestellt, ist das anfragende Krankenhaus gemäß § 137h SGB V verpflichtet, dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zugleich Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu dieser Methode, insbesondere Daten zum klinischen Nutzen und vollständige Daten zu durchgeführten klinischen Studien mit dem Medizinprodukt, sowie zu der Anwendung des Medizinprodukts zu übermitteln. Die Übermittlung der Unterlagen erfolgt im Einvernehmen mit dem Hersteller derjenigen Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse, die in dem Krankenhaus bei der Methode zur Anwendung kommen sollen.

Dieser Abschnitt III A des Formulars zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gemäß § 137h Absatz 1 SGB V dient der Erfassung der für den G-BA relevanten Angaben und Informationen zur Anwendung des Medizinprodukts, die dem Hersteller des Produkts, nicht jedoch dem anfragenden Krankenhaus bekannt sind.

Die Angaben in diesem Abschnitt sollen von Ihnen als **Hersteller** desjenigen Medizinprodukts, das bei der jeweiligen Methode im Krankenhaus zur Anwendung kommen soll, gemacht werden. Sofern dem Krankenhaus vom Hersteller im Rahmen der Einvernehmensherstellung der ausgefüllte und unterzeichnete Abschnitt III A nebst zugehörigen Anlagen zur Verfügung gestellt wurde, leitet das Krankenhaus die Unterlagen im Rahmen der Informationsübermittlung an den G-BA weiter. Alternativ können Sie die Unterlagen auch unmittelbar an den G-BA (ohne Weitergabe an das Krankenhaus) übersenden. Stellen Sie den Abschnitt III A auch in elektronischer Form zur Verfügung.

Die vollständigen Angaben in diesem Abschnitt sind für den G-BA relevant, um zu prüfen, ob die Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V erfüllt sind und um vollumfängliche Informationen zur Bewertung nach § 137h SGB V der angefragten Methode vorliegen zu haben. Die Angaben des Abschnitts III A werden auf der Internetseite des G-BA im Rahmen des Verfahrens zur Einholung weiterer Informationen gemäß § 137h Absatz 1 Satz 3 SGB V veröffentlicht. Daher sind die im Formular eingearbeiteten Angaben so zu machen, dass sie **keine Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse umfassen**. Von einer Veröffentlichung ausgenommen sind die Angaben in Nummer 5 (Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse) sowie die übermittelten Anlagen.

#### Wie wird mit vertraulichen und hoch vertraulichen Unterlagen umgegangen?

*Nehmen Sie bitte keine vertraulichen Informationen in das Formular auf.*

*Ansonsten gilt, dass Unterlagen, die dem G-BA zusammen mit dem ausgefüllten Abschnitt III A zugehen, dem Verwaltungsgeheimnis unterliegen. Das heißt, sie werden grundsätzlich vertraulich behandelt (§ 27 der Geschäftsordnung des G-BA [GO]).*

*Einem gegenüber dem allgemeinen Grundsatz der Vertraulichkeit verstärkten Schutz unterliegen sogenannte „hoch vertrauliche Informationen“, also solche, die von Ihnen*

*gesondert als Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse gekennzeichnet wurden. Stellen Sie sicher, dass Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse, die in Ihren eingereichten Unterlagen enthalten sind, eindeutig als solche identifiziert werden können. Behalten Sie bei Ihren Angaben stets im Blick, dass entsprechend gekennzeichnete Informationen aufgrund der Anforderungen an die Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Entscheidungen des G-BA ebenso wie unveröffentlichte Studien möglicherweise nicht in die Nutzenbewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V einbezogen werden können (Näheres dazu finden Sie im 2. Kapitel § 19 VerfO).*

*Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, können Sie auch unmittelbar an den G-BA (ohne Weitergabe an das Krankenhaus) übermitteln.*

*Der Umgang mit hoch vertraulichen Informationen ist in der Vertraulichkeitsschutzordnung des G-BA (Anlage II der GO) geregelt. Insbesondere dürfen gemäß § 2 Satz 2 der Vertraulichkeitsschutzordnung hoch vertrauliche Informationen unter besonderen Sicherungsvorkehrungen nur Personen bekannt gegeben oder zugänglich gemacht werden, die hierzu berechtigt sind und die diese aufgrund ihrer Zuständigkeit und Aufgabe kennen müssen.*

*Daher sind die im Formular eingearbeiteten Angaben so zu machen, dass sie **keine Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten**.*



<b>1.</b>	<b>Angaben zum Hersteller und zum Medizinprodukt</b>
1.1	Name des Herstellers
	Gala Therapeutics Inc.
1.2	Anschrift
	1531 Industrial Road   San Carlos, CA 94070   USA
1.3	Name des Medizinprodukts
	Entsprechend der IFU (Gala Therapeutics 2020c): RheOx™ Catheter (GTI005-01 and GTI005-02) RheOx™ Generator (GTI006)
1.4	Informationen zum Inverkehrbringen
	<i>Fügen Sie den Scan oder die Kopie des aktuellen Nachweises der Erfüllung der Voraussetzungen für das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme gemäß § 6 des Gesetzes über Medizinprodukte (MPG) mit ersichtlicher Gültigkeitsdauer und ausstellender benannter Stelle bei. Übermitteln Sie außerdem, falls vorhanden, weitere Dokumente, die die Funktionsweise des Medizinprodukts illustrieren.</i>
a)	Gültigkeitsdauer
	11. Juli 2022 (eingeschlossen) (Gala Therapeutics 2019a)
b)	Benannte Stelle
	Notified Body NB 0459 GMED France (Gala Therapeutics 2019a)
c)	Zweckbestimmung
	<i>Gemäß Artikel 2 Nummer 12 der Verordnung (EU) 2017/745 bezeichnet die Zweckbestimmung die Verwendung, für die ein Produkt entsprechend den Angaben des Herstellers auf der Kennzeichnung, in der Gebrauchsanweisung oder dem Werbe- oder Verkaufsmaterial bzw. den Werbe- oder Verkaufsangaben und seinen Angaben bei der klinischen Bewertung bestimmt ist.</i>
	Das RheOx™ System mit dem RheOx™ Katheter ist indiziert für die Ablation von Bronchialepithel und Schleimhaut zur Behandlung von Symptomen der chronischen Bronchitis bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD Grad 1-3 (Gala Therapeutics 2020c).
1.5	Zulassungsstatus international
	<i>Herstellerseitige Darstellung des internationalen Zulassungsstatus inklusive der zugelassenen Zweckbestimmung/Anwendungsgebiete mit Nachweis (ggf. unter Angabe der Ablehnungsgründe bei Versagen oder Entziehung der Zulassung).</i>
	RheOx ist für die chronische Bronchitis CE-zertifiziert. Es sind keine anderen Länderzulassungen oder Zulassungen für zusätzliche Indikationen vorhanden.
<b>2.</b>	<b>Ansprechpartnerin / Ansprechpartner</b>
2.1	Name
	Frau Michelle Machuca

2.2	Anschrift
1531 Industrial Road   San Carlos, CA 94070   USA	
2.3	E-Mail
<a href="mailto:mmachuca@galatherapeutics.com">mmachuca@galatherapeutics.com</a>	
2.4	Telefon- und Telefaxnummer
M: +1 (832) 723-7021	

### 3. Liste aller nach § 3 MPSV gemeldeten und dem Hersteller bekannten Vorkommnisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

Bitte listen Sie nachstehend die Vorkommnisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie ggf. die Maßnahmen, die im Zusammenhang mit einem Vorkommnis oder einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (gemäß der Begriffsbestimmungen entsprechend § 2 MPSV) eingeleitet wurden sowie präventiv ergriffene Maßnahmen zum unter Nummer 1 genannten Medizinprodukt auf. Hierbei sind auch Veröffentlichungen auf der Internetseite des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu berücksichtigen.

Vorkommnis (inklusive Bewertung [z. B. Anwender- oder Produktionsfehler]) / unerwünschtes Ereignis, Grund für präventive Maßnahme	Art der Maßnahme entsprechend der MEDDEV 2.12-1 rev 6 (einschließlich Einordnung korrektiv/präventiv)
<p>Eine Liste der SAEs zu den klinischen Studien CS001 und CS002 findet sich im CER unter (Gala Therapeutics 2020a, S. 58) Während der 12-monatigen Nachbeobachtungsphase wurden keine gerätebedingten SAEs gemeldet. Innerhalb von 12 Monaten wurden vier verfahrensbedingte SAEs gemeldet, von denen drei (COPD Exazerbation, Schleimhautvernarbung und Lungenentzündung) während der 30-tägigen Erholungsphase nach der Behandlung und eines (COPD Exazerbation) innerhalb der dreimonatigen Nachbeobachtungszeit auftraten. Alle vier Ereignisse sind ohne Folgeerscheinungen abgeklungen. Eine Liste der SAEs zur Studie CS004 findet sich im CER unter (Gala Therapeutics 2020a, S. 66) Es trat eine schwerwiegende COPD Exazerbation auf, die möglicherweise im Zusammenhang mit dem Gerät und dem Verfahren steht. Eine Liste der SAEs zur Studie CS003 findet sich im CER unter (Gala Therapeutics 2020a, S. 73). Keines der berichteten SAEs stand mit dem Gerät oder dem Verfahren in Zusammenhang.</p> <p>In einem aktualisierten Bericht für CS003 (CS003 Study Update Report 21OCT2020, S. 10) werden die SAEs auf 24 Monate</p>	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

<p>ausgeweitet. Zwei weitere SAEs (Lungenembolie und erhöhte Atemnot) wurden innerhalb von 24 Monaten gemeldet. Diese beiden Ereignisse hingen weder mit dem Gerät noch mit dem Verfahren zusammen.</p>	
---	--

#### 4. Angaben zur klinischen Bewertung

*Fügen Sie die vollständigen klinischen Daten (klinische Prüfungen inklusive Updates zur klinischen Nachbeobachtung, sonstige Studien, sonstige veröffentlichte oder unveröffentlichte Berichte) im Volltext bei.*

4.1 Herstellerseitige Beschreibung der klinischen Daten, die die Eignung des Medizinprodukts für den vorgesehenen Verwendungszweck zeigen (insbesondere Darstellung, ob die klinischen Daten aus einer klinischen Prüfung oder aus sonstigen in der wissenschaftlichen Fachliteratur wiedergegebenen Studien über ein ähnliches Produkt [Literaturbewertung] entsprechend § 3 Nummer 25 MPG stammen)

Das RheOx™-Verfahren wurde bisher in 61 Patienten in 3 klinischen Studien untersucht, CS001/CS002 (N=30, publiziert in 2020), CS003 (N=21, Follow-Up läuft noch), CS004 (N=10, Follow-Up läuft noch).

Die vollständigen 12-Monats-Ergebnisse der RheOx Multi-Center-Studie (CS001/CS002) werden von Valipour (Valipour et al. 2020) wie folgt beschrieben:

Die bronchiale Rheoplastie wurde bei allen 30 Patienten durchgeführt [63% männlich, Durchschnittsalter 67 (Standardabweichung 7,4), postbronchodilatorisches forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde 65% (21%)]. Die Patienten, die in die klinischen Studien (CS001 und CS002) aufgenommen wurden, stellen eine hochsymptomatische Studienpopulation mit einem durchschnittlichen SGRQ-Score von 59,6 und einem durchschnittlichen CAT-Score von 25,6 dar, obwohl fast alle Patienten mit einer leitliniengerechten medikamentösen Therapie (LABA, LAMA und/oder ICS) eingestellt sind. Sicherheitsdaten haben gezeigt, dass das Verfahren gut verträglich ist. Es gab keine geräte- und 4 verfahrensbezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Das am häufigsten gemeldete SAE war die Exazerbation der COPD, die bei 13% der Patienten auftrat, was für diese Population, die sich einer Bronchoskopie unterzieht, typisch ist. Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden im Laufe des Follow-Ups gelöst. Es ergaben sich keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich der Lungenfunktion.

Der klinische Nutzen für Patienten nach der RheOx-Behandlung wurde durch die Bewertung der Lebensqualitäts-Scores SGRQ und CAT gemessen. Diese Instrumente sind etablierte und klinisch validierte krankheitsspezifische Fragebögen, welche die Lebensqualität von Patienten mit COPD bewerten.

Die durchschnittlichen Verringerungen von CAT und SGRQ Score gegenüber den Ausgangswerten betragen -7,0 (p=0,0008) und -15,2 (p=0,0003) Punkte, was den minimalen klinisch relevanten Unterschied (minimally clinically important Difference MCID) übertraf (-4 Punkte für SGRQ, -2 Punkte für CAT). Die Histologie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der Becherzellhyperplasie (p<0,001).

Diese Studie liefert Sicherheits- und die ersten Ergebnisse zur Wirksamkeit der Bronchialrheoplastie bei Patienten mit symptomatischer chronischer Bronchitis.

Die Interimsdaten aus CS003 und CS004 stimmen mit den Ergebnissen aus CS001/CS002 überein:

Im Rahmen der CS003 wurden 21 Patienten mit einer bilateralen bronchialen Rheoplastie behandelt. 15 Patienten haben bisher einen 12-monatigen Follow-Up abgeschlossen. Es wurden keine geräte- oder verfahrensbezogenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gemeldet. Es wurden klinisch signifikante Verbesserungen sowohl des CAT als auch des SGRQ Scores gemessen, durchschnittlich  $-7,47 \pm 5,3$  bzw.  $-17 \pm 13,06$  (Gala Therapeutics 21-OCT-2020a).

10 Patienten wurden in die CS004 Studie eingeschlossen. 7 Patienten haben den 12-monatigen Follow-Up abgeschlossen. Eine COPD-Exazerbation trat während der Erholungsphase der Behandlung auf, die möglicherweise mit dem Gerät und dem Verfahren zusammenhing. Es wurden klinisch signifikante Verbesserungen sowohl des CAT als auch des SGRQ Scores gemessen, durchschnittlich  $-7,86 \pm 8,45$  bzw.  $-15,35 \pm 19,94$  (Gala Therapeutics 21-OCT-2020b).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die endoskopische Ablation mittels kurzgepulster, elektrischer Felder mit RheOx eine sichere Methode mit positivem Nutzen-Risiko-Profil für die Behandlung von Patienten mit chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD (GOLD 1-3) darstellt und ein hohes Potential hat, die Behandlung der Patienten zu verbessern.

#### 4.2 Herstellerseitige Beschreibung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses nach § 19 MPG

Bis zum 31. März 2020 wurden 61 Patienten in die OUS Gala Machbarkeitsstudien aufgenommen und behandelt (122 Behandlungen) (Gala Therapeutics 2020a). Bei 54 dieser Patienten ist die Nachverfolgung nach 3 Monaten, bei 50 Patienten nach 6 Monaten und bei 34 Patienten nach 12 Monaten durchgeführt worden. Follow-up der Studien gemäß Protokoll CS003 and CS004 laufen noch. So bilden die Ergebnisse der abgeschlossenen Studien CS001 und CS002 die primäre Grundlage für die Bewertung des Nutzen/Risiko-Profiles der RheOx-Behandlung von Patienten mit chronischer Bronchitis. Die Interimsdaten aus CS003 und CS004 stimmen mit den Ergebnissen aus CS001/CS002 überein.

Die Patienten, die in die klinischen Studien (CS001 und CS002) aufgenommen wurden, stellen eine hochsymptomatische Studienpopulation mit einem durchschnittlichen SGRQ-Score von 59,6 und einem durchschnittlichen CAT-Score von 25,6 dar, obwohl fast alle Patienten mit einer leitliniengerechten medikamentösen Therapie (LABA, LAMA und/oder ICS) eingestellt sind. Im Gegensatz zu anderen COPD-Studien, die eine überwiegend emphysembasierte Population aufnahmen, zeigten die Patienten eine relativ gut erhaltene Lungenfunktion (mittleres FEV1 65,0% des vorhergesagten Wertes).

Der klinische Nutzen für Patienten nach der RheOx-Behandlung wurde durch die Bewertung der Lebensqualitäts-Scores SGRQ und CAT gemessen. Diese Instrumente sind etablierte und klinisch validierte krankheitsspezifische Fragebögen, welche die Lebensqualität von Patienten mit COPD bewerten, für beide wurden die minimalen klinisch relevanten Unterschiede (minimally clinically important Difference MCID) erreicht oder übertroffen. (4 Punkte für SGRQ, 2 Punkte für CAT). Die durchschnittlichen Verbesserungen 6 Monate nach Abschluss der zweiten Ablation mittels gepulster, elektrischer Felder lagen bei 14,6 Punkten in SGRQ und 7,9 Punkten in CAT, weit über den entsprechenden MCIDs. Diese Vorteile wurden auch im langfristigen Follow-up beibehalten, mit einer durchschnittlichen Verbesserung von 15,2 Punkten in SGRQ und 7,0 Punkten in CAT nach 12 Monaten. Responder-Analysen haben gezeigt, dass der klinische Nutzen von den Patienten auch subjektiv bestätigt wird, wobei 70% der Patienten die

MCID in SGRQ erreichen oder übertreffen und 77% mindestens eine Verbesserung des MCID-Levels bei CAT nach 6 Monaten zeigen. Nach 12 Monaten waren 72% der Patienten Responder gemessen via SGRQ und 69% gemessen mittels CAT.

RheOx™ bietet somit einen erheblichen klinischen Nutzen für die Zielpopulation.

Sicherheitsdaten, die in den klinischen Studien (CS001, CS002) während 12 Monaten gesammelt wurden, haben gezeigt, dass das Verfahren gut verträglich ist. Wie für eine Studienpopulation von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Bronchitis erwartet, war die Mehrheit der unerwünschten Ereignisse respiratorisch bedingt und in einer Patientengruppe mit Bronchitis und COPD, die sich mehreren Bronchoskopien unterzieht, zu erwarten.

Ungefähr 37% der Patienten berichteten über mindestens 1 SAE im Rahmen der 12-monatigen Nachbeobachtung, von denen keines gerätebezogen war und 4 verfahrensbezogen waren. Das am häufigsten gemeldete SAE war die Exazerbation der COPD, die bei 13% der Patienten auftrat, was für diese Population, die sich einer Bronchoskopie unterziehen musste, typisch ist. Die häufigsten geräte- und/oder verfahrensbedingten nicht schwerwiegenden AEs waren Hämoptyse (47% der Patienten; 21 Ereignisse bei 14 Patienten), Halsschmerzen (33%; 11 Ereignisse bei 10 Patienten) und die COPD-Exazerbation (30%; 13 Ereignisse bei 9 Patienten).

Die Risikomanagementakte spiegelt die Ergebnisse der klinischen Studien von RheOx wider. Die Überprüfung dieser Akte kommt zu dem Schluss, dass die Risiken für den Patienten bei der bronchialen Rheoplastie im Vergleich zum derzeitigen Stand der Technik bei der Behandlung chronischer Bronchitis akzeptabel sind, wenn sie gegen die beabsichtigten Vorteile abgewogen werden und mit einem hohen Maß an Gesundheits- und Sicherheitsschutz vereinbar sind.

Vor dem Hintergrund dieser Daten ist das Nutzen-Risiko-Profil für RheOx bei der Behandlung von Symptomen aufgrund chronischer Bronchitis klar positiv. Verbleibende Risiken und Unsicherheiten sind akzeptabel, da es keine verfügbaren alternativen Therapien gibt, die sich bei der Behandlung chronischer Bronchitis als wirksam erwiesen haben.

Darüber hinaus wird erwartet, dass durch ein fortgesetztes langfristiges Follow-up in den klinischen Studien, kombiniert mit Nachbeobachtungen und Studien nach Markteintritt, weitere Daten zu Art, Ausmaß/Schwere, Wahrscheinlichkeit und Dauer sowohl der Nutzeneffekte als auch der unerwünschten Nebenwirkungen der bronchialen Rheoplastie erhoben werden, welche die gemessenen Effekte bestätigen und den endgültigen Nachweis des Nutzens der Methode erbringen werden (Gala Therapeutics 2020a, S. 85–86).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die bronchiale Rheoplastie mittels RheOx eine sichere Methode mit positivem Nutzen-Risiko-Profil für die Behandlung von Patienten mit chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD (GOLD 1-3) darstellt und ein hohes Potential hat, die Behandlung der Patienten zu verbessern.

## 6. Anlagen

*Führen Sie nachfolgend sämtliche in diesem Abschnitt zitierten Quellen sowie mögliche weitere Anlagen (z. B. technische Gebrauchsanweisung, Benutzerhandbuch, unveröffentlichte Studienergebnisse) in alphabetischer Reihenfolge des Nachnamens des Erstautors auf Grundlage einer gängigen wissenschaftlichen Formatierung (z. B. Vancouver Style) auf. Alle hier genannten Quellen sind als Anlagen zu übermitteln.*

Siehe Anlage V Abschnitt II Punkt 7.

## 7. Unterschrift

Hiermit erklärt der unter Nummer 1 genannte Medizinproduktehersteller,

- dass die Inhalte des Abschnitts III A vollständig und richtig sind,
- dass der Abschnitt III A vollständige Daten zu durchgeführten klinischen Studien mit dem Medizinprodukt enthält,
- dass die Hinweise zu Beginn des Abschnitts III A zur Kenntnis genommen wurden,
- dass der Abschnitt III A keine Betriebs- oder Geschäftsgeheimnisse enthält und dass Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, entsprechend der Hinweise zu Beginn des Abschnitts gekennzeichnet wurden,
- dass es der Veröffentlichung der Einträge im Formular anlässlich des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen gemäß 2. Kapitel § 35 VerfO zustimmt und dass der Veröffentlichung keine Rechte Dritter (insbesondere Urheberrechte und Datenschutzrechte) entgegenstehen.

Datum	Name der Unterzeichnerin/des Unterzeichners	Unterschrift
30. Oktober 2020	Markus Rathmayer	

## Formular zur Erklärung des Einvernehmens zur Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V Abschnitt III B

### Abschnitt III B Erklärung des Einvernehmens des Medizinprodukteherstellers

Die Angaben unter den Nummern 1 und 2 sind von dem anfragenden Krankenhaus, das eine erstmalige NUB-Anfrage zu der unter 3.2 genannten Methode gestellt hat (im Folgenden: Krankenhaus), zu machen.

Die Angaben unter den Nummern 3 bis 5 in diesem Abschnitt sind **vom Hersteller** desjenigen Medizinprodukts hoher Risikoklasse zu machen, auf dem die technische Anwendung der unter 3.2. genannten Methode (im Folgenden: Methode) maßgeblich beruht und welches bei dieser Methode im Krankenhaus zur Anwendung kommen soll.

*Beruht die technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz **verschiedenartiger Medizinprodukte** hoher Risikoklasse, hat mindestens einer der betroffenen Hersteller je verschiedenartigen Medizinprodukt sein Einvernehmen nach diesem Formular zu erteilen.*

<b>1.</b>	<b>Krankenhaus</b>
1.1	Name
	Thoraxklinik-Heidelberg gGmbH der Universitätsklinik Heidelberg
1.2	Anschrift
	Röntgenstraße 1, 69126 Heidelberg
<b>2.</b>	<b>Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage)</b>
	<i>Beachten Sie bitte, dass die folgenden Angaben mit denen im Abschnitt I Nummer 4.2 a) und b) übereinstimmen sollen.</i>
2.1	Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode*
	Endoskopische Ablation mittels kurz-gepulster, elektrischer Felder von mucosa-produzierenden Atemwegszellen bei chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD
2.2	Alternative Bezeichnung(en) der Methode
	Bronchiale Rheoplastie. Endoskopische Ablation mittels gepulster, elektrischer Felder von schleimproduzierenden Atemwegszellen (Epithel und submuköse Gewebeschichten) bei Patienten mit moderater oder schwerer chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD (GOLD 1-3)

Die folgenden Nummern 3 bis 5 sind vom Hersteller auszufüllen.

<b>3. Angaben zum Hersteller und zum Medizinprodukt</b>	
3.1	Name des Herstellers
	Gala Therapeutics Inc.
3.2	Anschrift
	1531 Industrial Road   San Carlos, CA 94070   USA
3.3	Name des Medizinprodukts
	<i>Fügen Sie den Scan oder die Kopie des aktuellen Nachweises der Erfüllung der Voraussetzungen für das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme gemäß § 6 des Gesetzes über Medizinprodukte (MPG) mit ersichtlicher Gültigkeitsdauer und ausstellender Benannter Stelle bei.</i>
	Entsprechend der IFU (Gala Therapeutics 2020c): RheOx™ Catheter (GTI005-01 and GTI005-02) RheOx™ Generator (GTI006)

<b>4. Ansprechpartnerin / Ansprechpartner</b>	
4.1	Name
	Frau Michelle Machuca
4.2	Anschrift
	1531 Industrial Road   San Carlos, CA 94070   USA
4.3	E-Mail
	<a href="mailto:mmachuca@galatherapeutics.com">mmachuca@galatherapeutics.com</a>
4.4	Telefon- und Telefaxnummer
	M: +1 (832) 723-7021

<b>5. Erklärung des Einvernehmens</b>		
<p>Hiermit erklärt der unter Nummer 3 genannte Medizinproduktehersteller sein Einvernehmen dazu, dass die Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu der angegebenen Methode von dem anfragenden Krankenhaus an den G-BA übermittelt werden.</p> <p>Der ausgefüllte und unterzeichnete Abschnitt III A nebst Anlagen wird von dem unter Nummer 3 genannten Medizinproduktehersteller</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> dem Krankenhaus für die Informationsübermittlung an den G-BA zur Verfügung gestellt.</p> <p><input type="checkbox"/> unmittelbar an den G-BA (in Kopie an das Krankenhaus) übermittelt.</p>		
<b>Datum</b>	<b>Name der Unterzeichnerin / des Unterzeichners</b>	<b>Unterschrift</b>
30. Oktober 2020	Markus Rathmayer	
Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.		



**Abschnitt IV Eckpunkte einer möglichen Erprobungsstudie (optional auszufüllen)**

Ein mögliches Ergebnis der Bewertung des Nutzens durch den G-BA kann sein, dass weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als belegt anzusehen ist (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V). In diesem Fall hat der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem entsprechenden Beschluss über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V zu entscheiden.

In diesem Abschnitt können Sie **optional** mögliche Eckpunkte einer Erprobungsstudie darlegen. Die hier dargelegten Eckpunkte werden bei der Konzeption der Erprobungsstudie berücksichtigt. Beachten Sie dabei bitte, dass die mit den Eckpunkten zu skizzierende Erprobungsstudie eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau (vgl. 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerfO) bezweckt. Für die Angaben zu den Eckpunkten sind klinisch-wissenschaftliche Begründungen wichtig.

Angaben in diesem Abschnitt haben keinen Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung. Der G-BA ist jedoch sehr an Informationen in diesem Bereich interessiert, insbesondere für den Fall, dass von Fachgesellschaften, Studiengruppen oder einzelnen Krankenhäusern bereits konkrete Studienkonzepte zur angefragten Methode in der Entwicklung befindlich sind. Die Informationen können dazu beitragen, dass die Erstellung einer Erprobungs-Richtlinie erleichtert wird.

Bei der Darlegung möglicher Eckpunkte beachten Sie bitte folgende Aspekte:

- Die Anforderungen an die Erprobung nach § 137e SGB V haben unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu gewährleisten.
- Die Erprobung ist in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist.

Unter Punkt A können Sie daher mögliche Eckpunkte einer Studie benennen, die den Nutzenbeleg erbringen soll.

**A. Mögliche Eckpunkte einer Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll****1. Fragestellung**

*Formulieren Sie hier die Fragestellung der Erprobungsstudie unter kurzer Benennung der Zielpopulation, der Intervention und der Kontrollintervention sowie der Endpunkte.*

Die Eckpunkte der Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll, befindet sich in der Registrierungsphase und dem Studienprotokoll (Gala Therapeutics 2020d) zu entnehmen. Dies gilt auch für alle weiteren Punkte unter IV.A.

**2.. Studienpopulation**

*Die Angaben in Abschnitt II Nummer 2.3 können hier, soweit erforderlich, konkretisiert werden; Abweichungen (z. B. im Sinne von Ein- und Ausschlusskriterien) gegenüber dem Anwendungsgebiet in Abschnitt II Nummer 2.3 bedürfen der Begründung.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

**3. Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)**

*Hier können Sie die in Abschnitt II Nummer 2.2 gemachten Angaben zur Intervention konkretisieren. Beschreiben und begründen Sie zudem auf Grundlage Ihrer Angaben in Abschnitt II Nummer 4.2a) die angemessene Vergleichsintervention für die mögliche Erprobungsstudie.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

**4. Endpunkte**

*Benennen Sie einen patientenrelevanten primären Endpunkt. Schätzen Sie bezogen auf den primären Endpunkt den erwarteten Effekt begründet ab und legen Sie die klinische Relevanz des Effekts dar. Zudem sind mögliche weitere Endpunkte (sekundäre Endpunkte) sowie erwartete unerwünschte Ereignisse zu benennen. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt valide Erhebungsinstrumente und -methoden.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

## 5. Studientyp

*Die Studie muss geeignet sein, eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau zu erlauben.*

*Hierbei soll es sich soweit möglich, um eine Studie der Evidenzstufe I gemäß 2. Kapitel § 11 VerFO mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) handeln. Bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen kann es unmöglich oder unangemessen sein, Studien dieser Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen. Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch - auch unter Berücksichtigung der jeweiligen medizinischen Notwendigkeit - zum Schutz der Patientinnen und Patienten umso mehr einer Begründung je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird. Dafür ist der potenzielle Nutzen einer Methode, insbesondere gegen die Risiken der Anwendung bei Patientinnen oder Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen. Hierbei ist insbesondere sicherzustellen, dass die methodischen Anforderungen an die Studiendurchführung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität so ausgestaltet werden, dass sie hinreichend praktikabel sind.*

*Falls eine randomisierte kontrollierte Studie für die Erprobung nicht in Frage kommt, ist das zu begründen und darzulegen, wie mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses vermieden werden sollen.*

*Legen Sie Maßnahmen dar, mit denen eine effektive Verblindung gewährleistet werden kann.*

*Spezifische Besonderheiten (z. B. mehr als 2 Behandlungsarme, Crossover- oder faktorielles Design, Nicht-Unterlegenheitsstudie etc.) sind spezifisch darzustellen und ggf. zu begründen.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

## 6. Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

## 7. Fallzahlabeschätzung und Studiendauer

*Nehmen Sie basierend auf dem unter Nummer 3 dargestellten erwarteten Effekt bezogen auf den primären Endpunkt eine vorläufige Fallzahlschätzung vor.*

*Geben Sie die geschätzte Studiendauer einschließlich der Nachbeobachtungszeit (ungefährer Zeitablaufplan untergliedert in Rekrutierung - Intervention - Beobachtung - Auswertung) sowie Erhebungszeitpunkte für die unter 3. benannten Endpunkte an. Das Follow-up ist unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs und der erwarteten Effekte zu begründen. Nehmen Sie anhand der Fallzahlplanung eine Abschätzung des Rekrutierungszeitraums vor und legen Sie das Vorgehen zur Rekrutierung der Studienteilnehmer dar.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

## 8. Studienkosten

*Eine erste Schätzung der möglichen Kosten einer Erprobungsstudie unter Berücksichtigung*

der Ausführungen unter Nummer 1 bis 7 kann angegeben werden.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

### **9. Als Volltexte beigefügte Literatur**

*Führen Sie nachfolgend sämtliche von Ihnen in Abschnitt IV zitierten Quellen in alphabetischer Reihenfolge des Nachnamens des Erstautors auf Grundlage einer gängigen wissenschaftlichen Formatierung (zum Beispiel Vancouver Style) auf.*

*Diese Quellen sind als Volltexte beizufügen.*

Klicken Sie hier, um das Literaturverzeichnis einzugeben.

**Abschnitt V    Unterschrift**

Hiermit erklärt das Krankenhaus,

- dass die von ihm getätigten Angaben vollständig und richtig sind,
- dass die Hinweise zu Beginn des Formulars zur Kenntnis genommen wurden,
- dass das Formular keine Betriebs- oder Geschäftsgeheimnisse enthält und dass etwaige Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, entsprechend der Allgemeinen Hinweise gekennzeichnet und auf der DVD abgespeichert wurden und
- dass es der Veröffentlichung der Einträge im Formular anlässlich des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen gemäß 2. Kapitel § 35 VerfO zustimmt und dass der Veröffentlichung keine Rechte Dritter (insbesondere Urheberrechte und Datenschutzrechte) entgegenstehen. Ausgenommen von der Veröffentlichung sind die Angaben zum anfragenden Krankenhaus in Abschnitt I Nummer 1 und 2, sofern das Krankenhaus der Veröffentlichung dieser Angaben nicht zugestimmt hat, sowie die eingereichten Anlagen.

<b>Datum</b>	<b>Name der Unterzeichnerin / des Unterzeichners</b>	<b>Unterschrift*</b>
30. Oktober 2020	Markus Rathmayer	

\* *Eine für das Krankenhaus im Umfang der vorstehenden Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 SGB V vertretungsberechtigte Person oder eine von ihr bevollmächtigte Person muss die Unterschrift leisten. Fehlt es an einer solchen Unterschrift, gilt die Information als nicht eingegangen.*

**Abschnitt V      Unterschrift**

Hiermit erklärt das Krankenhaus,

- dass die von ihm getätigten Angaben vollständig und richtig sind,
- dass die Hinweise zu Beginn des Formulars zur Kenntnis genommen wurden,
- dass das Formular keine Betriebs- oder Geschäftsgeheimnisse enthält und dass etwaige Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, entsprechend der Allgemeinen Hinweise gekennzeichnet und auf der DVD abgespeichert wurden und
- dass es der Veröffentlichung der Einträge im Formular anlässlich des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen gemäß 2. Kapitel § 35 VerfO zustimmt und dass der Veröffentlichung keine Rechte Dritter (insbesondere Urheberrechte und Datenschutzrechte) entgegenstehen. Ausgenommen von der Veröffentlichung sind die Angaben zum anfragenden Krankenhaus in Abschnitt I Nummer 1 und 2, sofern das Krankenhaus der Veröffentlichung dieser Angaben nicht zugestimmt hat, sowie die eingereichten Anlagen.

Datum	Name der Unterzeichnerin / des Unterzeichners	Unterschrift*
30. Oktober 2020	Markus Rathmayer	<i>id. Martinus Rathmayer</i>

\* Eine für das Krankenhaus im Umfang der vorstehenden Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 SGB V vertretungsberechtigte Person oder eine von ihr bevollmächtigte Person muss die Unterschrift leisten. Fehlt es an einer solchen Unterschrift, gilt die Information als nicht eingegangen.

inspiring-health   
 inspiring-health GmbH  
 Waldmeisterstr. 72  
 D-80935 München  
 www.inspiring-health.de

**7. Unterschrift**

Hiermit erklärt der unter Nummer 1 genannte Medizinproduktehersteller,

- dass die Inhalte des Abschnitts III A vollständig und richtig sind,
- dass der Abschnitt III A vollständige Daten zu durchgeführten klinischen Studien mit dem Medizinprodukt enthält,
- dass die Hinweise zu Beginn des Abschnitts III A zur Kenntnis genommen wurden,
- dass der Abschnitt III A keine Betriebs- oder Geschäftsgeheimnisse enthält und dass Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, entsprechend der Hinweise zu Beginn des Abschnitts gekennzeichnet wurden,
- dass es der Veröffentlichung der Einträge im Formular anlässlich des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen gemäß 2. Kapitel § 35 Verfo zustimmt und dass der Veröffentlichung keine Rechte Dritter (insbesondere Urheberrechte und Datenschutzrechte) entgegenstehen.

Datum	Name der Unterzeichnerin/des Unterzeichners	Unterschrift
30. Oktober 2020	Markus Rathmayer	<i>n.A. Martin Rathmayer</i>

**inspiring-health**   
 inspiring-health GmbH  
 Waldmeisterstr. 72  
 D-80935 München  
 www.inspiring-health.de

<b>3. Angaben zum Hersteller und zum Medizinprodukt</b>
3.1 Name des Herstellers
Gala Therapeutics Inc.
3.2 Anschrift
1531 Industrial Road   San Carlos, CA 94070   USA
3.3 Name des Medizinprodukts
<i>Fügen Sie den Scan oder die Kopie des aktuellen Nachweises der Erfüllung der Voraussetzungen für das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme gemäß § 6 des Gesetzes über Medizinprodukte (MPG) mit ersichtlicher Gültigkeitsdauer und ausstellender Benannter Stelle bei.</i>
Entsprechend der IFU (Gala Therapeutics 2020c): RheOx™ Catheter (GTI005-01 and GTI005-02) RheOx™ Generator (GTI006)

<b>4. Ansprechpartnerin / Ansprechpartner</b>
4.1 Name
Frau Michelle Machuca
4.2 Anschrift
1531 Industrial Road   San Carlos, CA 94070   USA
4.3 E-Mail
<a href="mailto:mmachuca@galatherapeutics.com">mmachuca@galatherapeutics.com</a>
4.4 Telefon- und Telefaxnummer
M: +1 (832) 723-7021

<b>5. Erklärung des Einvernehmens</b>		
Hiermit erklärt der unter Nummer 3 genannte Medizinproduktehersteller sein Einvernehmen dazu, dass die Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu der angegebenen Methode von dem anfragenden Krankenhaus an den G-BA übermittelt werden.		
Der ausgefüllte und unterzeichnete Abschnitt III A nebst Anlagen wird von dem unter Nummer 3 genannten Medizinproduktehersteller		
<input checked="" type="checkbox"/> dem Krankenhaus für die Informationsübermittlung an den G-BA zur Verfügung gestellt.		
<input type="checkbox"/> unmittelbar an den G-BA (in Kopie an das Krankenhaus) übermittelt.		
<b>Datum</b>	<b>Name der Unterzeichnerin / des Unterzeichners</b>	<b>Unterschrift</b>
30. Oktober 2020	Markus Rathmayer	<i>in A. Markus Rathmayer</i>
Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.		



# Bekanntmachung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**des Gemeinsamen Bundesausschusses  
gemäß 2. Kapitel § 35 Satz 2 VerfO anlässlich  
einer Informationsübermittlung gemäß § 137h  
SGB V:**

**Irreversible Elektroporation bei chronischer  
Bronchitis**

**– Aufforderung zur Meldung weiterer betroffener  
Medizinproduktehersteller –**

Vom 12. November 2020

Wird hinsichtlich einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse beruht, erstmalig eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes gestellt, hat das anfragende Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) im Einvernehmen mit dem Hersteller des Medizinprodukts, das in dem Krankenhaus zum Einsatz kommt, dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zugleich Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu dieser Methode sowie zu der Anwendung des Medizinprodukts zu übermitteln. Wenn die Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept aufweist, erfolgt eine Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V.

Das Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V zielt darauf ab, in Abhängigkeit von seinem Ergebnis zu den jeweils bewerteten Methoden Entscheidungen über Richtlinien nach den §§ 136 bis 136b, 137c beziehungsweise 137e SGB V zu treffen.

Gemäß 2. Kapitel § 35 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA wird zugleich mit der Bekanntmachung einer Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V weiteren betroffenen Medizinprodukteherstellern die Möglichkeit zur Meldung gegeben.

Am 2. November 2020 hat ein Krankenhaus dem G-BA im Einvernehmen mit dem Medizinproduktehersteller Gala Therapeutics Inc. Informationen für die Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V zu folgender Methode übermittelt.

## **Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis**

Gemäß 2. Kapitel § 35 Satz 2 VerfO werden hiermit weitere von dem genannten Verfahren des G-BA zu der gegenständlichen Methode betroffene Hersteller aufgefordert, sich beim G-BA zu melden. Als betroffen gilt gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 3 VerfO ein Hersteller, wenn er ein auf dem deutschen Markt verkehrsfähiges Medizinprodukt hoher Risikoklasse verantwortlich produziert, welches für die untersuchte Methode maßgeblich ist.

Die Beteiligungsmöglichkeiten der betroffenen Hersteller umfassen:

- Berücksichtigung bei einer etwaigen Bestimmung von Kernmerkmalen der gegenständlichen Methode nach 2. Kapitel § 36 Satz 2 VerfO

- Berücksichtigung bei einer etwaigen Bestimmung von Regelungen zur Abrechnungsfähigkeit des Medizinprodukts gemäß § 137h Absatz 4 Satz 6 SGB V
- Berücksichtigung nach § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V in etwaigen Stellungnahmeverfahren zu den o.g. möglichen Richtlinienentscheidungen im Anschluss an ein Verfahren nach § 137h Abs. 1 Satz 4 SGB V.

Um die Prüfung der Voraussetzungen zu ermöglichen, sind im Zuge der Meldung aussagekräftige Unterlagen einzureichen. Diese umfassen Ausführungen in deutscher Sprache

- zur Bezeichnung und Beschreibung des Medizinprodukts,
- zur Beschreibung der Einbindung des Medizinprodukts in die Methode und
- zur Zweckbestimmung, für die das Medizinprodukt in Verkehr gebracht wurde.

Es sind außerdem

- die medizinproduktrechtliche Konformitätserklärung bzw. das Konformitätszertifikat des Medizinprodukts für das Inverkehrbringen in der Bundesrepublik Deutschland sowie
- die technische Gebrauchsanweisung

beizufügen. Auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen prüft der G-BA, ob die Voraussetzungen für die vorgenannten Beteiligungsmöglichkeiten vorliegen.

Hersteller, die bereits im Rahmen der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V ihr Einvernehmen erklärt haben, sind bereits auf dieser Grundlage in das Verfahren einbezogen. Eine gesonderte Meldung ist in diesem Fall nicht erforderlich.

Die Unterlagen sind bis zum **24. Dezember 2020** der Geschäftsstelle des G-BA – nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. als Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail – zu übermitteln. Des Weiteren ist die Korrespondenz-Post- und E-Mail-Adresse unter Angabe einer Kontaktperson mitzuteilen.

Sofern der G-BA in der Folge das Vorliegen der Voraussetzungen feststellt, wird den jeweiligen Unternehmen zu gegebenem Zeitpunkt Gelegenheit zur Wahrnehmung ihrer Beteiligungsrechte gegeben.

### **Korrespondenzadresse**

Gemeinsamer Bundesausschuss  
 Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen  
 Postfach 12 06 06  
 10596 Berlin  
 E-Mail: bewertung137h@g-ba.de

Nachmeldungen sind zulässig. Insoweit ist zu beachten, dass bis zu der Entscheidung über die Nachmeldung die Wahrnehmung des Stellungnahmerechts nicht möglich ist.

Berlin, den 12. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
 gemäß § 91 SGB V  
 Unterausschuss Methodenbewertung  
 Die Vorsitzende

Leigemann



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
Methodenbewertung**

**Besuchsadresse:**  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

**Ansprechpartner/in:**  
Barbara Tödtle  
Verena Eustermann  
Abteilung Methodenbewertung &  
veranlasste Leistungen

**Telefon:**  
030 275838-456

**Telefax:**  
030 275838-405

**E-Mail:**  
bewertung137h@g-ba.de

**Internet:**  
www.g-ba.de

**Unser Zeichen:**  
Toe/VEu

**Datum:**  
16. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)  
Ressort Nichtmedikamentöse Verfahren  
Im Mediapark 8  
D-50670 Köln

nur per E-Mail an [nmv@iqwig.de](mailto:nmv@iqwig.de) und [Auftraege@iqwig.de](mailto:Auftraege@iqwig.de)

## **Auftrag zur Bewertung gemäß § 137h SGB V: Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis**

**Vorgangsnummer: BVh-20-003**

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,  
sehr geehrter Herr Professor Sauerland,

der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 21. Juli 2016 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) regelhaft beauftragt, die im Rahmen von Bewertungsverfahren gemäß § 137h SGB V von Krankenhäusern und Medizinprodukt-Herstellern an den G-BA übermittelten Informationen zu neuen Methoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklassen zu bewerten. Infolge der gesetzlichen Neuregelungen des § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V sind Anpassungen im Beschluss vom 21. Juli 2016 erforderlich. Der UA MB hatte in seiner Sitzung am 12. November 2020 sich darauf verständigt, dass die Geschäftsstelle des G-BA bis zur Änderung des Beschlusses zur Regelbeauftragung durch das Plenum das IQWiG mit der Bewertung der vorgelegten Unterlagen beauftragen kann. Das IQWiG hatte versichert, die Auswertung der vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse im Einklang mit den Regelungen in § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchzuführen.

Wir teilen Ihnen mit, dass wir Ihnen die von Krankenhäusern und Medizinprodukteherstellern übermittelten Informationen zu oben genannter Methode am 16. Dezember 2020 mittels gesicherter Datenleitung übersenden und Sie gleichzeitig mit der Bewertung im Rahmen des Verfahrens nach § 137h SGB V beauftragen.

**Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:**

Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·

Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

Gemäß des o. g. Beschlusses ist der Bericht des IQWiG über die Ergebnisse dieses Auftrags dem G-BA spätestens 6 Wochen nach Beauftragung zuzuleiten; wir bitten Sie daher um Übersendung des Berichts bis zum 28. Januar 2021.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. gez. Barbara Tödte  
Referentin



IQWiG-Berichte – Nr. 1030

# **Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis**

**Bewertung gemäß § 137h SGB V**

Auftrag: H20-03  
Version: 1.1  
Stand: 12.02.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

16.12.2020

## **Interne Auftragsnummer**

H20-03

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Thomas O. F. Wagner

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur §-137h-Bewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der §-137h-Bewertung eingebunden. Für die Inhalte der §-137h-Bewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **An der §-137h-Bewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Yvonne Zens
- Wolfram Groß
- Sebastian Grümer
- Charlotte Guddat
- Marco Knellingen
- Nadine Reinhardt
- Stefan Sauerland

**Schlagwörter:** Bronchiale Rheoplastie, Bronchitis – Chronische, Gerätezulassung, Risikoabschätzung, Nutzenbewertung

**Keywords:** Bronchial Rheoplasty, Bronchitis – Chronic, Device Approval, Risk Assessment, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Bewertung der übermittelten Unterlagen</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Fragestellung</b> .....	<b>3</b>
2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	3
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	6
<b>2.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>9</b>
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken .....	9
2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	9
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	9
2.2.2 Suche in Studienregistern .....	9
2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	9
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	9
2.2.3 Studienselektion .....	9
2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	9
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	10
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	10
<b>2.3 Studien zur angefragten Methode</b> .....	<b>10</b>
2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	10
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	11
<b>2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien</b> .....	<b>15</b>
2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen .....	15
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	15
<b>2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen</b> .....	<b>16</b>
<b>2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien</b> .....	<b>16</b>
2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	16



2.6.2	Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	16
<b>3</b>	<b>Bewertung gemäß § 137h SGB V .....</b>	<b>18</b>
<b>4</b>	<b>Eckpunkte einer Erprobungsstudie .....</b>	<b>19</b>
4.1	Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie.....	19
4.2	Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie .....	21
<b>5</b>	<b>Erfolgsaussichten einer Erprobung .....</b>	<b>23</b>
<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>24</b>
<b>Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen .....</b>		<b>27</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung.....	12

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
aK	anfragendes Krankenhaus
CAT	COPD Assessment Test
CER	Clinical Evaluation Report
COPD	Chronic obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
FEV <sub>1</sub>	Forced expiratory Volume in one Second (forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen)
FVC	Forced vital Capacity (forcierte Vitalkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRE	irreversible Elektroporation
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode der irreversiblen Elektroporation bei chronischer Bronchitis gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertungsunterlagen wurden dem IQWiG am 17.12.2020 übermittelt.

Die irreversible Elektroporation (IRE) dient laut den Angaben im Übermittlungsformular dazu, bei Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD-Schweregrad GOLD 1 bis 3 durch endoskopische Ablation mittels kurzzeitig hochfrequenter elektrischer Signale an das Atemwegsepithel und die submukösen Gewebeschichten, Sekret produzierende Zellen abzutöten und die Regeneration von funktionsfähigen Atemwegszellen zu induzieren. Dies soll zu einer Verringerung von Schleimbildung und Husten sowie einer Verbesserung der Lebensqualität führen und das Fortschreiten der Erkrankung verhindern. Die IRE soll hierbei als zusätzliche Behandlung zur bisherigen Standardtherapie angewendet werden.

Für die Bewertung standen 1 Analyse gepoolter Daten aus 2 Fallserien sowie Zwischenergebnisse aus 2 noch nicht abgeschlossenen Fallserien zur Verfügung. Darüber hinaus wurde auf 2 Studien verwiesen, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen, darunter 1 RCT.

Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der IRE ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf Schädlichkeit der IRE schließen.

Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h auf Basis der eingereichten Unterlagen weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der IRE bei chronischer Bronchitis erkennen.

Eine Studie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der IRE bei chronischer Bronchitis zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich. Da eine solche Studie im Ausland bereits vorbereitet wurde und gute Erfolgsaussichten hat, erscheint es anstelle einer Erprobungsstudie in Deutschland sinnvoller, die Ergebnisse dieser Studie abzuwarten.

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode irreversiblen Elektroporation bei chronischer Bronchitis beauftragt. Es handelt sich um eine Bewertung gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse. Die Bewertung erfolgte auf Basis der Unterlagen, die dem IQWiG am 17.12.2020 übermittelt wurden.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche bzw. mündliche Beantwortung von Fragen zum medizinischen Kontext, in dem die zu bewertende Untersuchungs- oder Behandlungsmethode eingesetzt werden soll, sowie gegebenenfalls zu weiteren spezifischen Aspekten. Die Sachverständigen erhielten keine Einsicht in hoch vertrauliche Unterlagen.

Aufgrund ergänzender sozialrechtlicher Erwägungen wurde eine Version 1.1 erstellt.

### **1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse**

Die vorliegende Bewertung gemäß § 137h SGB V ist Teil des Gesamtverfahrens zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h SGB V.

Die §-137h-Bewertungen des Instituts stützen sich mindestens auf die gemäß 2. Kapitel § 33 und § 35 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [1] übermittelten Informationen. Diese umfassen die Informationen, die vom anfragenden Krankenhaus (aK) sowie vom Hersteller im Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (im Folgenden: Übermittlungsformular) und dessen Anlagen übermittelt wurden und Informationen, die von anderen Krankenhäusern und betroffenen Medizinprodukteherstellern im Ergänzungsverfahren dem G-BA zur Verfügung gestellt wurden. Die Bewertungen erfolgen unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung des G-BA.

Weitere Erläuterungen zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V sowie die veröffentlichten Übermittlungsformulare finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### **1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments**

Die Bewertung gliedert sich in die folgenden Kapitel: Angelehnt an die Struktur des Übermittlungsformulars werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.6 jeweils zunächst die Angaben des aK sowie des Herstellers und anderer Krankenhäuser / Hersteller aus dem Ergänzungsverfahren zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Bewertung dargestellt. Kapitel 3 enthält die Schlussfolgerung zur Bewertung gemäß § 137h. Im Falle einer Erprobungskonzipierung werden in Kapitel 4 die Eckpunkte einer Erprobungsstudie und in Kapitel 5 die Erfolgsaussichten einer Erprobung adressiert.

Bei Verweisen, die sich auf das Übermittlungsformular beziehen, ist zusätzlich der betroffene Abschnitt (I bis IV) angegeben. Verweise ohne Angabe eines Abschnitts I bis IV beziehen sich auf die vorliegende Bewertung.

## 2 Bewertung der übermittelten Unterlagen

Die folgenden Unterlagen wurden dem IQWiG für die vorliegende Bewertung übermittelt:

- Übermittlungsformular [2] einschließlich Anlagen.

Im Rahmen des Informationsergänzungsverfahrens des G-BA wurden keine weiteren Unterlagen eingereicht und übermittelt. Daher stammen sämtliche Unterlagen entweder vom aK oder vom Hersteller. Von wem welche Angaben stammen, wird im Folgenden nicht weiter differenziert.

Die vorliegende Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [3] erstellt.

### 2.1 Fragestellung

#### 2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Fragestellung sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

#### **Indikation / Anwendungsgebiet**

Im Übermittlungsformular wird als Indikation beziehungsweise Anwendungsgebiet die chronische Bronchitis mit oder ohne chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD) benannt (Titelblatt, Abschnitt I.4.2a, S.9). In Abschnitt II.2.1a wird spezifiziert „bei Patienten mit mittlerer bis schwerer chronischer Bronchitis mit\_oder\_ohne COPD (GOLD 1-3)“ (S.19). Leicht abgewandelte Formulierungen zur Charakterisierung der chronischen Bronchitis werden unter anderem in Abschnitt II.2.3 [„mit moderater oder schwerer“, S.23] und Abschnitt III.A.1.4c [„mittelschwerer bis schwerer“, S.37] verwendet.

Das Krankheitsbild der chronischen Bronchitis wird im Übermittlungsformular mit Verweis auf die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert als „Husten und Auswurf an den meisten Tagen des Jahres, jedoch mindestens drei Monate lang in zwei aufeinander folgenden Jahren, falls weitere Erkrankungen, die Husten hervorrufen können, ausgeschlossen worden sind“. Die COPD wird mit Verweis auf die einschlägigen Leitlinien definiert als „persistierende und üblicherweise progrediente Atemwegsobstruktion“. Sie sei „assoziiert mit einer gesteigerten Entzündungsreaktion in den Atemwegen, die durch die langjährige Inhalation von Partikeln und Gasen ausgelöst wird“. Hinsichtlich der Schweregradeinteilung der COPD wird auf die Einteilung nach GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) verwiesen (Abschnitt II.1.1, S.11). Das eingereichte CE-Zertifikat bezieht sich auf „Airway treatment system intended for soft tissue ablation using pulse electric fields“ [4] und in der Gebrauchsanweisung wird als Anwendungsgebiet „treatment of symptoms due to chronic bronchitis in patients with moderate to severe chronic bronchitis“ angegeben [5].

Gemäß Übermittlungsformular ist die Methode unter anderem „für weiter fortgeschrittene Krankheitsstadien (z. B. für Lungenemphysem bzw. GOLD IV)“ nicht indiziert (Abschnitt II.2.1a, S.18). Es wird ausgeführt, dass für solche Patientinnen und Patienten

entweder keine Daten vorliegen (GOLD 4) oder die „bisherigen Daten zeigen, dass Patienten mit einem Emphysem [...] nicht von der Methode profitieren“ (Abschnitt II.2.3, S.23). Darüber hinaus werden weitere Kontraindikationen wie zum Beispiel Herzschrittmacher im Übermittlungsformular aufgeführt (Abschnitt II.2.3). Diese Angaben decken sich mit denen in der Gebrauchsanweisung [5].

Hierauf Bezug nehmend wird das Anwendungsgebiet in Abschnitt II.2.3 mit den Codes der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) „J41 Einfache und schleimig-eitrige chronische Bronchitis“ und dazugehörigen Ziffern sowie „J42 Nicht näher bezeichnete chronische Bronchitis“ eingeordnet.

Im Zusammenhang mit der Darstellung der bisher verfügbaren klinischen Ergebnisse zur gegenständlichen Methode wird zudem dargelegt, dass es sich um eine „Behandlungsoption für Patienten mit chronischer Bronchitis [handelt], die trotz leitliniengerechter pharmakologischer Behandlung symptomatisch bleiben“ (Abschnitt II.5, S.29) bzw. für Patientinnen und Patienten mit einer „Erkrankung, die derzeit von den verfügbaren Medikamenten und Therapien nicht ausreichend behandelt“ werden (Abschnitt III.A.5.8, S.71).

### **Intervention**

Als Intervention wird im Übermittlungsformular die „Endoskopische Ablation mittels kurzgepulster, elektrischer Felder von mucosa-produzierenden Atemwegszellen bei chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD“ (Abschnitt I.4.2a, S.9) benannt. Neben einer hierzu leichten Formulierungsvariante wird in Abschnitt I.4.2b als alternative Bezeichnung der Methode „Bronchiale Rheoplastie“ angegeben.

Über einen bronchoskopisch eingebrachten Ablationskatheter soll „die Aussendung hochfrequenter, kurzzeitiger, gepulster nicht-thermischer elektrischer Signale an das Atemwegepithel und die Schleimhaut“ erfolgen und über diese „gezielte Energiezufuhr“ „den Zelltod durch osmotische Schwellungen und Apoptose mit anschließender Regeneration des normalisierten Epithels bewirken“ (Abschnitt II.2.1a, S.19 und Abschnitt II.2.2, S.22).

Zur Erbringung der Methode kommt ein Medizinproduktesystem zum Einsatz. Dieses setzt sich zusammen aus einem Generator, der neben Hardware, Software und Touchscreen-Benutzeroberfläche im Wesentlichen einen Herzmonitor, Netzkabel und einen Fußschalter umfasst (Abschnitt II.2.2, S.21). Hinzu kommt ein steriler Einwegkatheter mit expandierbarer Elektrode, der für den Einsatz in Atemwegdurchmessern von 3 mm bis 18 mm ausgelegt ist (Abschnitt II.2.2, S.21).

Unter anderem in Abschnitt II.2.2 wird der Ablauf der Behandlung wie folgt beschrieben: Zunächst wird die Patientin oder der Patient an den Herzmonitor angeschlossen und in Vollnarkose versetzt. Der Eingriff erfolgt mittels eines Bronchoskops. Zunächst wird der Katheter in einen Segmentbronchus eingeführt. Die Elektrode wird an den vorgesehenen Behandlungsstellen so ausgedehnt, dass sie die Atemwegswand vollständig berührt. Die



Aktivierung des Generators erfolgt mittels Fußschalter. Dies erlaubt eine Abgabe elektrischer Impulse für die Dauer von etwa 5 Sekunden an die Zielregion. Die Energieabgabe erfolgt softwaregesteuert synchron zum Herzzyklus der zu behandelnden Person um das Risiko einer Herzrhythmusstörung zu reduzieren. Die Ablation erfolgt von distal nach proximal und wird wiederholt, bis alle Zielregionen behandelt sind. Gemäß Angaben im Übermittlungsformular liegt die Gesamtzahl der Aktivierungen im Mittel bei 45 Aktivierungen pro Lungenseite. Zuerst wird der rechte Lungenflügel behandelt, einen Monat später der linke.

Über die CE-Zertifizierung hinaus „sind keine anderen Länderzulassungen oder Zulassungen für zusätzliche Indikationen vorhanden“ (Abschnitt IIIA.1.5, S.37).

Hinsichtlich der Einordnung der Methode in die bisherige Versorgung findet sich die Angabe, dass die „derzeitigen Behandlungsoptionen [...] mit nicht medikamentösen und medikamentösen Therapien [...] um eine zusätzliche Methode ergänzt“ werden sollen (Abschnitt II.4.1a, S.26).

### **Vergleichsintervention / bisherige Versorgung**

Für die chronische Bronchitis wird im Übermittlungsformular als „Therapie laut Leitlinie“ [6] die „medikamentöse Therapie [...] mit einem protussiven (Expektorantien) oder antitussiven (Prototyp: Kodein)“ Arzneimittel sowie die Atemphysiotherapie mit oder ohne Zuhilfenahme von Geräten genannt (Abschnitt II.1.3, S.14f). Dabei sei die „derzeitige Möglichkeit für die symptomatische Behandlung des Hustens [...] sowohl in Hinblick auf die Evidenzlage als auch auf ihre Wirksamkeit bzw. auf die Nebenwirkungen sehr begrenzt“ (unter anderem ebenda).

Zur Behandlung von COPD Patientinnen und Patienten werden im Übermittlungsformular Bezug nehmend auf „Die deutsche Leitlinie“ [7] neben einer nach Schweregrad und Symptomatik ausgerichteten medikamentösen Therapie, „Präventive Maßnahmen“, „Nicht medikamentöse Behandlungsoptionen wie Schulung, Physiotherapie, körperliches Training, Ernährungsberatung“ genannt (Abschnitt II.1.3, S.16f). In Abschnitt II.5 (S.28f) wird auf „wenige oder gar keine“ Hinweise zur Wirksamkeit verfügbarer (medikamentöser) Therapien abgehoben bzw. deren Nebenwirkungsprofil kritisch hervorgehoben. In Abschnitt III.A.4.2, S.41 findet sich eine vergleichbare Einordnung.

In Abschnitt III.A.5.2 wird im Rahmen der „PICO Definition“ als Vergleichsintervention „Medikamentöse und nicht medikamentöse Verfahren“ dokumentiert.

### **Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen**

Gemäß Abschnitt II.5 ist die chronische Bronchitis „u. a. mit einem beschleunigten Rückgang der Lungenfunktion, einem erhöhten Risiko von Exazerbationen, einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einer erhöhten Gesamtmortalität [...] sowie] mit einer übermäßigen Abnahme der FEV<sub>1</sub> und einem erhöhten Risiko einer COPD-Krankenhauseinweisung verbunden“ (S.28).

Als Vorteile der Methode im Vergleich zu bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode wird im Abschnitt II.5 im Wesentlichen die direkte Behandlung der hypersekretorischen Atemwegszellen benannt (S.28).

Als zu erwartender patientenrelevanter Nutzen wird beschrieben, dass „übermäßige Schleimbildung und Husten beseitigt“ (Abschnitt II.2.1a, S.20 und weitere) beziehungsweise die „Symptome [...] der chronischen Bronchitis verbessert werden“ sollen (Abschnitt II.5, S.29). Gemäß Übermittlungsformular verbessere sich die Lebensqualität und das Fortschreiten der Krankheit werde verhindert (Abschnitte II.2.1a und weitere).

Hinsichtlich potenzieller Risiken wird unter anderem in Abschnitt III.A.4.2 (S.41) beschrieben, dass diese mehrheitlich respiratorisch bedingt seien „und in einer Patientengruppe mit Bronchitis und COPD, die sich mehreren Bronchoskopien unterzieht, zu erwarten“ seien. Weiter unten im Abschnitt wird ausgeführt, dass „verbleibende Risiken und Unsicherheiten [...] akzeptabel [sind], da es keine verfügbaren alternativen Therapien gibt [...]“.

Im Übermittlungsformular wird formuliert, dass es sich bei der IRE um eine „sichere Methode mit positivem Nutzen-Risiko-Profil“ handle und dass weitere Follow-up-Daten „kombiniert mit Nachbeobachtungen und Studien nach Markteintritt“ „den endgültigen Nachweis des Nutzens der Methode erbringen werden“ (Abschnitte IIIA.4.1, S.40 und IIIA.4.2, S.41). Die Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll, befinde sich bereits in der Registrierungsphase (Abschnitt IVA.1).

In den Tabellen zu bisherigen Ergebnissen der Studien in Abschnitt III.A.5.6.4 (S.56ff) werden folgende Endpunkte genannt: die „Sicherheit“, der „Goblet cell hyperplasia score“, die „Lebensqualität“, die „Hospitalisierung“ und die „Lung function“.

### **2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

#### **Indikation / Anwendungsgebiet**

Den Angaben im Übermittlungsformular zum Anwendungsgebiet wird im Wesentlichen gefolgt.

Die produktive Hustensymptomatik der chronischen Bronchitis, wie sie von der WHO definiert wurde, ist die Folge pathologischer Prozesse in der Bronchialschleimhaut und einer übermäßigen Sekretproduktion der Schleimdrüsen der Bronchialschleimhaut [6]. Diese Symptomatik kann allein, aber auch in Zusammenhang mit einer Atemwegsobstruktion auftreten. Somit erscheint es plausibel, dass die angefragte Population sowohl Patientinnen und Patienten mit alleiniger chronischer Bronchitis als auch Patientinnen und Patienten mit chronischer Bronchitis und einer daneben bestehenden Atemwegsobstruktion umfasst. Die im Übermittlungsformular dokumentierten ICD-10-Codes stehen dem nicht entgegen, da die Systematik der ICD-10-Codes eine Kombination von Codes nebeneinander ermöglicht [8] und somit die COPD über einen geeigneten Code aus J44 mit abgedeckt werden kann.

Gemäß Übermittlungsformular soll das Anwendungsgebiet hinsichtlich des Schweregrades der chronischen Bronchitis auf die moderate bis schwere Form beschränkt werden. Nach den Verfassern einer Ergebnispublikation [9] zur Anwendung der gegenständlichen Methode wurde eine Mindestsymptomschwere der chronischen Bronchitis jeweils über die ersten beiden Fragen des COPD Assessment Test (CAT) sichergestellt. Gleichzeitig halten sie fest, dass für die chronische Bronchitis keine einheitliche Methode zur Klassifikation nach Schweregraden existiere. Eine solche konnte auch nicht der im Zuge dieser Bewertung gesichteten Literatur, inklusive Leitlinien, entnommen werden. Es erscheint aber plausibel und sinnvoll möglich, dass solche Patientinnen und Patienten im Rahmen der Regelversorgung dennoch identifiziert werden können. Auch vor dem Hintergrund der Invasivität der angefragten Methode erscheint es plausibel, dass diese lediglich bei Vorliegen einer gewissen Mindest-Symptomschwere angeboten wird.

In diesem Zusammenhang werden die Angaben im Übermittlungsformular zudem dahin gehend interpretiert, dass es sich bei der Zielpopulation um solche Personen handelt, die trotz leitliniengerechter Therapie weiterhin symptomatisch bleiben (siehe beispielsweise getroffene Auswahl in Abschnitt II.5 S.28 [„Anwendung bei bestimmten Patienten, bei denen bereits verfügbare Verfahren nicht erfolgreich waren“] und dazugehörige folgende Ausführungen (S.29) oder Abschnitt III.A.5.8, S.71 für Patientinnen und Patienten mit einer „Erkrankung, die derzeit von den verfügbaren Medikamenten und Therapien nicht ausreichend behandelt“ werden).

Der Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit sehr schwerer COPD (GOLD 4) beziehungsweise signifikantem Emphysem erscheint ebenfalls nachvollziehbar, da hier die Symptomatik nicht primär durch die chronische Bronchitis bedingt wird. Die aufgeführten Kontraindikationen erscheinen vor dem Hintergrund der Funktionsweise sowie Beschaffenheit des Medizinproduktesystems zur Erbringung der gegenständlichen Methode bzw. dessen Wirkprinzip ebenfalls plausibel.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich somit auf Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD Schweregrad GOLD 1 bis 3, deren Symptomatik trotz leitliniengerechter Therapie weiterbesteht.

### **Intervention**

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Intervention selbst sind weitestgehend klar und nachvollziehbar.

Gemäß Beauftragung durch den G-BA wird die angefragte Behandlungsmethode nachfolgend kurz als irreversible Elektroporation (IRE) bezeichnet.

Dem eingereichten Clinical Evaluation Report [10] ist zu entnehmen, dass in den übermittelten Studien mit Ergebnissen eine Vorgängerversion des in Verkehr gebrachten Medizinproduktesystems zum Einsatz kam. Es wird dargelegt, dass die Änderungen keinen Einfluss auf die

Energieabgabe oder -dosierung, die Energiedeposition im Gewebe, die Elektrodenmerkmale oder die Sicherheitsmerkmale des Geräts hatten. Vor diesem Hintergrund seien auch keine zusätzlichen klinischen Daten für die Inverkehrbringung der aktuellen Version erforderlich gewesen. Es wird deshalb von einer hinreichenden Übertragbarkeit der vorgelegten Daten, die auf der Vorgängerversion des Medizinproduktesystems basieren, auf die vorliegende Fragestellung ausgegangen.

Den Angaben im Übermittlungsformular folgend, besteht das Wirkprinzip der IRE in der angefragten Indikation darin, durch eine gezielte nicht thermische Energiezufuhr an das Atemwegsepithel und die submukösen Gewebeschichten, Sekret produzierende Zellen abzutöten und die Regeneration von funktionsfähigen Atemwegszellen zu induzieren.

Hinsichtlich der Einordnung der IRE in die bisherige Versorgung können die Angaben im Übermittlungsformular dahin gehend interpretiert werden, dass die IRE als zusätzliche Behandlung zur bisherigen Standardtherapie angewendet werden soll. Dies ergibt sich auch daraus, dass in den vorgelegten Studien mit Ergebnissen eine Fortführung und allenfalls im ärztlichen Ermessen liegende Anpassung der vor Studienbeginn verabreichten leitliniengerechte Medikation intendiert war.

### **Vergleichsintervention / bisherige Versorgung**

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Vergleichsintervention beziehungsweise zur bisherigen Versorgung entsprechen der derzeitigen Versorgungssituation. Dem oben beschriebenen Einsatzgebiet der IRE (zusätzliche Behandlung zur bisherigen Standardtherapie) folgend, ist als Vergleichsintervention keine zusätzliche Therapie zu betrachten. Dabei ist sowohl in der Interventions- als auch der Vergleichsgruppe in der weiteren Behandlung eine leitliniengerechte Therapie fortzuführen.

### **Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen**

Als zentrale Behandlungsziele der IRE bei chronischer Bronchitis sind aus den Angaben im Übermittlungsformular die Symptomlinderung, die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Verhindern eines Fortschreitens der Erkrankung abzuleiten. Dem wird weitgehend gefolgt.

Als bewertungsrelevant zu betrachten sind insbesondere die Endpunkte Symptome der chronischen Bronchitis und COPD, Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die im Übermittlungsformular genannten Parameter einer Veränderung der Becherzellhyperplasie wie auch der FEV<sub>1</sub> (forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen) als Messparameter in der Lungenfunktionsdiagnostik erfassen in den vorliegenden Operationalisierungen jeweils keine Änderungen in der Symptomatik und sind daher nicht unmittelbar patientenrelevant.

Neben den im Übermittlungsformular genannten Komplikationen durch die IRE-Behandlung sind (schwerwiegende) unerwünschten Ereignisse allgemein, d. h. unabhängig von der Ursache, als patientenrelevanter Endpunkt zu berücksichtigen.

## **2.2 Informationsbeschaffung**

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie zur Studienselektion (Abschnitt IIIA.5, S.42ff) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

### **2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken**

#### **2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen**

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Suche in der bibliografischen Datenbank MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials gefordert. Diese wurde gemäß den Angaben im Übermittlungsformular durchgeführt.

#### **2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

Die im Übermittlungsformular dargestellte Recherche ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die bibliografische Recherche sicherzustellen.

### **2.2.2 Suche in Studienregistern**

#### **2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen**

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Recherche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov sowie ICTRP Search Portal gefordert. Diese wurde gemäß den Angaben im Übermittlungsformular durchgeführt.

#### **2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

Die im Übermittlungsformular dargestellte Suche ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Suche in Studienregistern sicherzustellen.

### **2.2.3 Studienselektion**

#### **2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen**

Im Abschnitt IIIA.5.1 des Übermittlungsformulars werden keine Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiauswahl angegeben. Die Abschnitte IIIA.5.2 und IIIA.5.3 bieten aber insgesamt ausreichend Informationen, um den Auswahlprozess nachvollziehen zu können. So wurde z. B. der Prozess der Auswahl von relevanten Studienpublikationen aus den Gesamttreffern der bibliografischen Recherche mithilfe eines Flussdiagramms dargelegt.

### 2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die vorgenommene Selektion ist nachvollziehbar. Es ist davon auszugehen, dass aus dem Ergebnis von bibliografischer und Studienregisterrecherche die relevanten Studien vollständig selektiert wurden.

### 2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung

Die Recherche ist geeignet, die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung sicherzustellen.

## 2.3 Studien zur angefragten Methode

### 2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zu den als relevant eingestuften Studien in Abschnitt IIIA sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

#### Studienpool

Im Übermittlungsformular wird eine Analyse gepoolter Daten aus 2 Studien (**CS001** und **CS002**) benannt, die im Rahmen der Informationsbeschaffung identifiziert wurde und zu der bereits publizierte Ergebnisse vorliegen (**Valipour 2020** [9]) sowie 2 Studien (**CS003** und **CS004**), die in Studienregistern identifiziert wurden, deren Ergebnisse noch nicht publiziert sind, für die jedoch sogenannte Study Update Reports zur Verfügung gestellt werden.

Darüber hinaus wird 1 laufende Studie (**CS005**) benannt, für die noch keine Ergebnisse vorliegen sowie 1 Studie (**The RheSolve Study**), die sich „aktuell in der Registrierungsphase und kurz vor dem Start“ befindet (Abschnitt IIIA.5.5, Tabelle 2) und daher nicht über die Informationsbeschaffung identifiziert wurde (Abschnitt IIIA.5.4, Tabelle 1).

#### Studiencharakteristika

Bei der abgeschlossenen Studie **Valipour 2020** ([9], ACTRN12617000330347 [11], NCT03107494 [12]) handelt es sich gemäß Übermittlungsformular um eine „Gepoolte Analyse von zwei prospektiven, multizentrischen, 1-armigen klinischen Studien“, die in Australien, Österreich und Chile die angefragte Methode bei 30 Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Endpunkte „Safety“, „Goblet cell hyperplasia score“ und „Quality of Life“ untersuchte (Abschnitt IIIA.5.6.1, Tabelle 3, S.51). Die beiden zugrundeliegenden Studien sind abgeschlossen (vergleiche Clinical Study Report [13]).

Bei den Studien **CS003** (NCT03631472 [14]) und **CS004** (NCT03385616 [15]) handelt es sich laut Angaben in Tabelle 3 jeweils um „prospective, single arm feasibility stud(ies)“, die in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) bzw. in Kanada laufen und für die jeweils „Zwischenergebnisse“ zur Anwendung der angefragten Methode für 21 bzw. 10 Patientinnen und Patienten verfügbar seien (Abschnitt IIIA.5.6.1, S.52).

Bei der in Abschnitt IIIA.5.8 als „Post-Market-Register“ bezeichneten Studie **CS005** (NCT04182841 [16]) handelt es sich laut Angaben in Abschnitt IIIA.5.6.2, Tabelle 4, um eine

„prospective, observational, multi-center, open-label, single arm registry“ Studie unter Anwendung der angefragten Methode, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen. Die Studie „**The RheSolve Study**“ wird in den einschlägigen Tabellen (Tabelle 2 bis Tabelle 4 in Abschnitt IIIA.5.5 und Abschnitt IIIA.5.6) nicht charakterisiert.

### **2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

#### **Studienpool**

Tabelle 1 liefert einen zusammenfassenden Überblick über die in Abschnitt IIIA genannten Studien bzw. Dokumente und deren Relevanz für die vorliegende Bewertung. Die Angaben zur Evidenzstufe wurden jeweils ergänzt.

Bei den eingereichten Studien, zu denen bereits Ergebnisse vorliegen, handelt es sich jeweils um Fallserien zur angefragten Methode. Daten aus Fallserien oder anderen nicht vergleichenden Studien zur Intervention können nur dann den Nutzen einer Methode im Vergleich zur Standardtherapie belegen, wenn i) ein Vergleich mit Daten zur Standardbehandlung vorgelegt wird und ii) dieser Vergleich einen Unterschied zeigt, der so groß ist, dass bei Berücksichtigung von Zufall und Störgrößeneinfluss ein Effekt anzunehmen ist, der einem mindestens vergleichbaren Nutzen entspricht [3,17]. Grundsätzlich sind auch für die Bewertung von Unwirksamkeit oder Schädlichkeit vergleichende Daten erforderlich. Auf Basis von Fallserien kann nur in Einzelfällen die Schädlichkeit als belegt angesehen werden, beispielsweise aufgrund der beobachteten Häufigkeit und Schwere von Komplikationen, die sich eindeutig der Intervention zuordnen lassen. Die Verwendbarkeit von Fallserien ist daher eingeschränkt.

Über die Quellen hinaus, die in den einschlägigen Tabellen benannt wurden, wurden im Rahmen der Informationsübermittlung weitere Unterlagen zur Verfügung gestellt. Diese Unterlagen wurden unabhängig von ihrer Relevanz für die vorliegende Bewertung den im Übermittlungsformular genannten Studien ebenfalls in Tabelle 1 zugeordnet, sofern sie Informationen zu der betreffenden Studie lieferten.

Die in Abschnitt IIIA genannten Studien werden im Folgenden kurz dargestellt.

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung

Studie bzw. Dokumente (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / nein / eingeschränkt)	Kommentar
<b>Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen</b>		
4 nicht vergleichende Studien (Evidenzstufe IV)		
Valipour 2020 (CS001/CS002) Publikation Valipour 2020 [9] Studienprotokoll CS001 [18] Studienregistereintrag [11] Studienprotokoll CS002 [19] Studienregistereintrag [12] CSR [13] CER [10] <sup>a</sup> Kongressabstract Valipour 2019 [20] <sup>a</sup>	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
CS003 Studienprotokoll [21] Studienregistereintrag [14] Study Update Report [22] CER [10] <sup>a</sup>	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
CS004 Studienprotokoll [23] Studienregistereintrag [15] Study Update Report [24] CER [10] <sup>a</sup>	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
<b>Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen</b>		
1 RCT (Evidenzstufe Ib)		
The RheSolve Study <sup>b</sup> Studienprotokoll [25] Studienregistereintrag [26] <sup>b</sup>	nein	im Kapitel 4 (Eckpunkte einer Erprobungsstudie) ausführlich dargestellt
1 nicht vergleichende Studie (Evidenzstufe IV)		
CS005 Studienprotokoll [27] Studienregistereintrag [16]	nein	Fallserie
<p>a. Dieses Dokument wurde im Rahmen der Informationsübermittlung vorgelegt, aber nicht in der Tabelle 2 (Studienpool) des Übermittlungsformulars aufgelistet.</p> <p>b. Gemäß Angaben im Übermittlungsformular befindet sich die Studie „aktuell in der Registrierungsphase und kurz vor dem Start“ (Abschnitt IIIA.5.5, Tabelle 2, S.50); ein Studienregistereintrag ist inzwischen verfügbar.</p> <p>CER: Clinical Evaluation Report; CSR: Clinical Study Report; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, VerFO: Verfahrensordnung</p>		



## **Studiencharakteristika**

### ***Studien mit Ergebnissen***

#### *Valipour 2020 (CS001 / CS002)*

Wie korrekt im Übermittlungsformular dargestellt, handelt es sich bei CS001 und CS002 um 2 prospektive, nicht vergleichende Studien zur Behandlung der Symptomatik der chronischen Bronchitis mittels IRE. In der Zeit von Februar 2017 bis Oktober 2018 wurden insgesamt 30 Patientinnen und Patienten an 5 Studienzentren in Australien (CS001; N = 12), Österreich und Chile (CS002; N = 18) rekrutiert, behandelt und für 1 Jahr nachbeobachtet. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ab 40 Jahren, die an einer chronischen Bronchitis gemäß WHO-Definition (siehe Abschnitt 2.1.2) erkrankt waren. Zum Einschluss in die Studie war ein CAT-Score von wenigstens 7 von möglichen 10 Punkten bei alleiniger Beantwortung der ersten beiden (Husten- bzw. Schleimsymptomatik) von insgesamt 8 Fragen erforderlich. In der Ergebnispublikation wird dargelegt, dass hierüber der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einer Mindestsymptomschwere sichergestellt wurde.

Ursprünglich war eine Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten vorgesehen, die zudem eine moderate bis schwere COPD entsprechend einem Obstruktionsgrad GOLD 2 oder 3 ( $FEV_1 / FVC < 70\%$  und  $FEV_1$ : 30 % bis 80 %) aufwiesen. Nach Rekrutierungsbeginn wurde die Population jedoch dahin gehend erweitert, dass auch Patientinnen und Patienten mit weitestgehend normaler Lungenfunktion ( $FEV_1 / FVC \geq 70\%$  oder  $FEV_1 > 80\%$  [9]) eingeschlossen werden konnten, wenn zugleich ein CAT-Gesamtscore von  $\geq 10$  erreicht wurde. Als Begründung für diese Erweiterung der Einschlusskriterien findet sich in der Publikation die Aussage, dass es eine relevante Anzahl von Patientinnen und Patienten mit signifikanten chronischen Bronchitis-Symptomen bei relativ normaler Lungenfunktion gegeben habe, die gute Kandidaten für eine Behandlung mit der IRE zu sein schienen [9]. Des Weiteren mussten Patientinnen und Patienten eine Raucheranamnese von mindestens 10 Packungsjahren und eine mindestens 6-monatige Raucherabstinenz vor Studieneinschluss aufweisen. Eine fortbestehende Symptomatik trotz leitliniengerechter Therapie wurde als Einschlusskriterium nicht explizit gefordert, jedoch sollten Patientinnen und Patienten vor der Aufnahme in die Studie gemäß den entsprechenden Leitlinien medikamentös eingestellt sein. Eine gegebenenfalls notwendige Anpassung der Medikation im Studienverlauf war nach Ermessen der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes möglich.

Die in den Studien durchgeführte Intervention entsprach der IRE wie im Übermittlungsformular beschrieben. Während dieser Eingriffe sowie im Rahmen einer dritten Bronchoskopie 3 Monate später, wurden zudem endobronchiale Kryobiopsieproben der Atemwegsschleimhaut entnommen.

Primärer Endpunkt waren mit dem Medizinproduktesystem verbundene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten. Zusätzlich wurden Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten krankheitsbezogene Symptomatik, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse erhoben [13].

### *CS003*

Auch bei der noch laufenden Studie CS003 handelt es sich, wie im Übermittlungsformular dargestellt, um eine prospektive, multizentrische, 1-armige Fallserie zur Sicherheit und allgemeinen Machbarkeit der Methode. In der Zeit von November 2018 bis November 2019 wurden insgesamt 21 Patientinnen und Patienten an 6 Studienzentren in den USA rekrutiert und mit IRE behandelt.

Im Unterschied zu Valipour 2020 wurden in diese Studie ausschließlich Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Bronchitis mit COPD und vergleichsweise schwerer COPD-Symptomatik eingeschlossen: Alle Patientinnen und Patienten mussten eine COPD mit einem mittelgradigen oder schweren Obstruktionsgrad (GOLD 2 oder 3) aufweisen und zugleich mindestens 1 behandlungsbedürftige COPD Exazerbation innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss erlebt haben. Der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Bronchitis ohne COPD war für CS003 somit nicht vorgesehen. Damit ist die bewertungsgegenständliche Population nur anteilig in dieser Studienpopulation abgebildet. Weitere Unterschiede zu Valipour 2020 bestanden beispielsweise darin, dass der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)-Score wenigstens 25 % und der CAT-Score insgesamt wenigstens 10 Punkte betragen musste. Ein Unterschied im Studienablauf bestand darin, dass jeweils keine Probenentnahmen im Rahmen der Bronchoskopien zur Behandlung der jeweiligen Lungenflügel erfolgte und auch keine 3. Bronchoskopie für diesen Zweck vorgenommen wurde.

Primärer Endpunkt der Studie ist „Sicherheit“ im Sinne der Inzidenz präspezifizierter SUEs innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 12 Monaten [21]. Weitere geplante patientenrelevante Endpunkte sind unter anderen: krankheitsbezogene Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Re-Hospitalisierungen.

Eine 1-jährige Nachbeobachtung ist mit Datenstand September 2020 für 15 Patientinnen und Patienten abgeschlossen [22]. Gemäß Studienregistereintrag wird die Studie bis August 2024 mit einer dann 5-jährigen Nachbeobachtungszeit laufen [14].

### *CS004*

Bei der noch laufenden Studie CS004 handelt es sich ebenfalls um eine prospektive, multizentrische, 1-armige Fallserie zur Sicherheit und allgemeinen Machbarkeit der Methode. In der Zeit von Oktober 2018 bis Dezember 2019 wurden insgesamt 10 Patientinnen und Patienten an 3 Studienzentren in Kanada rekrutiert und mit IRE behandelt. Die Ein- und Ausschlusskriterien inklusive den Studienabläufen (beispielsweise 3 Bronchoskopien) entsprechen denen von Valipour 2020. Die 1-jährige Nachbeobachtung ist mit Datenstand September 2020 für 7 Patientinnen und Patienten abgeschlossen [24].

Als primärer Endpunkt werden mit dem Medizinproduktesystem verbundene SUEs über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten definiert (siehe beispielsweise [15,23]). Darüber hinaus sollen unter anderem Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten krankheitsbezogene

Symptomatik, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben werden.

### ***Studien ohne Ergebnisse***

#### *CS005*

Im Übermittlungsformular ist diese Studie korrekt beschrieben als 1-armige, prospektive, multizentrische (derzeit in Deutschland und Österreich), registerbasierte Beobachtungsstudie, die gemäß Studienregistereintrag [16] im Januar 2020 begonnen hat und bis Dezember 2025 laufen soll. Als einziges Einschlusskriterium für die geplanten N = 100 Patientinnen und Patienten ist angegeben, dass eine moderate oder schwere chronische Bronchitis vorliegen soll. Darüber hinaus wird lediglich mit Verweis auf die Gebrauchsanweisung zum Medizinproduktesystem auf zu berücksichtigende Kontraindikationen hingewiesen [27]. Daten zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten sollen erhoben werden: (S)UEs, krankheitsbezogene Symptomatik, Exazerbationen sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das Follow-up soll 2 Jahre betragen.

#### *The RheSolve Study*

Gemäß Studienprotokoll [25] handelt es sich um eine RCT, in der die IRE im Vergleich zu einer Sham-Behandlung bei 270 Patientinnen und Patienten  $\geq 35$  Jahre mit COPD Schweregrad GOLD 1 bis 3 und moderater bis schwerer chronischer Bronchitis untersucht werden soll. Gemäß Übermittlungsformular befindet sich diese Studie in der Registrierungsphase. Ein Studienregistereintrag ist inzwischen verfügbar [26]. Da im Übermittlungsformular diese Studie als geeignet genannt wird, den Nutzenbeleg zu erbringen, wird sie in Kapitel 4 kommentiert.

## **2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien**

### **2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen**

Im Übermittlungsformular wurden Ergebnisse für folgende Endpunkte bzw. Instrumente berichtet: mit der Prozedur und mit dem Medizinproduktesystem verbundene SUEs beziehungsweise SUEs und UEs, Becherzellhyperplasie-Score, SGRQ, CAT, Krankenhausaufenthalte und Lungenfunktion.

### **2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der IRE ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf die Schädlichkeit der IRE schließen. Zwar ist, wie im Übermittlungsformular dargelegt, zu erwarten, dass Patientinnen und Patienten, die sich der IRE im Rahmen einer Bronchoskopie unterziehen, (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse wie Exazerbationen und Bluthusten entwickeln können. Ob solche Ereignisse einen möglichen Nutzen der Methode überwiegen, lässt sich auf Basis der vorgelegten (nicht vergleichenden) Daten jedoch nicht untersuchen.

## **2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen**

Im Übermittlungsformular in Abschnitt IIIA.5.7 wurden keine anderen aussagekräftigen Unterlagen für die Bewertung dargestellt.

## **2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien**

### **2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen**

Im Übermittlungsformular wird in Abschnitt IIIA.5.8 ausgeführt, dass „die in den bisherigen Studien erhobenen klinischen Daten [die] Sicherheit und Wirksamkeit“ der IRE bestätigen. Mit Verweis auf die vorliegenden Studienergebnisse wird dargelegt, dass „eine signifikante Mehrheit der behandelten Patienten im allgemeinen eine klinisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität“ erfahre. Darüber hinaus sei „der Wirkmechanismus der Therapie [...] bestätigt“. Die Daten würden „auch die Hypothese [unterstützen], dass die Behandlung zu einer Verringerung der Schleimansammlung führt und dadurch die Symptome der chronischen Bronchitis lindert“. Unerwünschte Ereignisse seien „akzeptabel und entsprechen den Erwartungen für diese Patientenpopulation, die sich mehreren bronchoskopischen Eingriffen unterzieht“. Zudem sei wichtig, dass die IRE „keine Atemwegsstenose oder andere strukturelle Schäden auslöst, die zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion führen könnten“. Zusammenfassend biete die IRE „einen signifikanten klinischen Nutzen“.

### **2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

Für die Bewertung standen 1 Analyse gepoolter Daten aus 2 Fallserien sowie Zwischenergebnisse aus 2 noch nicht abgeschlossenen Fallserien zur Verfügung. Zu 1 weiteren laufenden Fallserie und 1 RCT lagen noch keine Ergebnisse vor. Die Ergebnissicherheit der Fallserien ist jeweils als minimal einzustufen (Evidenzstufe IV gemäß Verfahrensordnung des G-BA [1]), während für die RCT eine mindestens mäßige Ergebnissicherheit erwartet wird.

Wie bereits in Abschnitt 2.3.2 ausgeführt, können Daten aus Fallserien oder anderen nicht vergleichenden Studien zur Intervention nur dann den Nutzen einer Methode im Vergleich zur Standardbehandlung belegen, wenn i) ein Vergleich mit Daten zur Standardbehandlung vorgelegt wird und ii) dieser Vergleich einen Unterschied zeigt, der so groß ist, dass bei Berücksichtigung von Zufall und Störgrößeneinfluss ein Effekt anzunehmen ist, der einem mindestens vergleichbaren Nutzen entspricht [3,17]. Grundsätzlich sind auch für die Bewertung von Unwirksamkeit oder Schädlichkeit vergleichende Daten erforderlich. Auf Basis von Fallserien kann nur in Einzelfällen die Schädlichkeit als belegt angesehen werden, beispielsweise aufgrund der beobachteten Häufigkeit und Schwere von Komplikationen, die sich eindeutig der Intervention zuordnen lassen.

Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der IRE ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf Schädlichkeit der

IRE schließen. Zwar ist, wie im Übermittlungsformular dargelegt, zu erwarten, dass Patientinnen und Patienten, die sich der IRE im Rahmen einer Bronchoskopie unterziehen, (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse wie Exazerbationen und Bluthusten entwickeln können. Ob solche Ereignisse einen möglichen Nutzen der Methode überwiegen, lässt sich auf Basis der vorgelegten (nicht vergleichenden) Daten jedoch nicht untersuchen.

Damit können in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h SGB V die eingereichten Fallserien weder den Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode erkennen lassen.

### **3 Bewertung gemäß § 137h SGB V**

Die vorliegenden Bewertungsunterlagen beziehen sich auf eine Bewertung gemäß § 137h SGB V für die Methode der irreversiblen Elektroporation (IRE) bei Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD Schweregrad GOLD 1 bis 3, deren Symptomatik trotz leitliniengerechter Therapie weiterbesteht. Die IRE soll hierbei als zusätzliche Behandlung zur bisherigen Standardtherapie angewendet werden.

Für die Bewertung standen 1 Analyse gepoolter Daten aus 2 Fallserien sowie Zwischenergebnisse aus 2 noch nicht abgeschlossenen Fallserien zur Verfügung. Darüber hinaus wurde auf 2 Studien verwiesen, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen, darunter 1 RCT.

Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der IRE ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf Schädlichkeit der IRE schließen.

Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h auf Basis der eingereichten Unterlagen weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der IRE bei chronischer Bronchitis erkennen.

## **4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie**

### **4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie**

Auf Ausführungen hinsichtlich möglicher Eckpunkte einer Erprobungsstudie wird im Übermittlungsformular verzichtet und es wird stattdessen in Abschnitt IV auf das mit den Unterlagen eingereichte Studienprotokoll der Studie RheSolve [25] verwiesen. Entgegen der zum Zeitpunkt der Informationsübermittlung aktuellen Angaben im Übermittlungsformular (Abschnitte III.A.5.4, S.48, III.A.5.5, S.50) ist die Studie inzwischen registriert [26]. Die „Eckpunkte der Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll“ (Abschnitt IV.A.1, S.77) sind daher beiden Referenzen zu RheSolve entnommen und im Folgenden zusammenfassend dargestellt. Die aufgeführten Quellen- und Seitenangaben beziehen sich jeweils auf die Abschnitte im Studienprotokoll (sofern nicht anders angegeben).

#### **Studientyp**

Gemäß den Angaben im Studienprotokoll ist die Studie RheSolve als prospektive, multizentrische RCT mit Verblindung von Patientin bzw. Patient und den Endpunkterhebenden konzipiert [25, S.13 sowie S.16].

#### **Studienpopulation**

Eingeschlossen werden sollen Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Bronchitis und einer COPD mit dem Schweregrad GOLD 1 bis 3 (im Studienprotokoll definiert als „ $FEV_1/FVC < 0,7$ “ und „pre-procedure post-bronchodilator  $FEV_1$  percent predicted of  $\geq 30\%$ “ [25, S.9]). Zudem ist ein Mindestalter von 35 Jahren gefordert und die Patientinnen und Patienten sollen ehemalige Rauchende sein, welche seit mindestens 6 Monaten rauchfrei sind. Außerdem sollen sie, obwohl sie sich seit mindestens 8 Wochen in einer leitlinienentsprechenden medikamentösen Behandlung befinden, weiterhin symptomatisch sein, was über eine geforderte Mindestsumme der ersten beiden Fragen des CAT (Husten- und Schleimsymptomatik) abgebildet werden soll [25, S.8f]. An einer anderen Stelle des Studienprotokolls werden weitere Einschlusskriterien genannt [25, S.17f]. Als Ausschlusskriterien werden unter anderem Personen mit Asthma, mit schwererem Lungenemphysem oder mit Lungenimplantaten bzw. -prothesen genannt [25, S.18f].

#### **Intervention und Vergleichsintervention**

In den Abschnitten 5 und 7 des Studienprotokolls wird als Prüfintervention die IRE gemäß Gebrauchsanweisung genannt [25, S.13 sowie S.22]. Die Intervention umfasst dabei 2 bronchoskopische Behandlungen, zuerst die Behandlung des rechten, ca. 4 Wochen später die des linken Lungenflügels. Als Vergleichsintervention wird eine Scheinbehandlung vorgeschlagen [25, S.14]. Die Anwendung der Methode und Anzahl der Behandlungen erfolgen dabei wie im Interventionsarm, das Gerät erzeugt jedoch keine elektrischen Felder. Die leitlinienkonforme medikamentöse Behandlung wird in beiden Studienarmen auch nach Studieneinschluss fortgeführt [25, S.28].

## **Studienziel und Endpunkte**

Als Ziel der Studie ist in Kapitel 4 des Studienprotokolls die Erfassung des Nutzens und des Schadens der Behandlung von Symptomen chronischer Bronchitis mittels der IRE bei erwachsenen COPD-Patientinnen und -Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Bronchitis genannt [25, S.13]. Aus den weiteren Angaben des Protokolls (beispielsweise Abschnitt 10.2 des Studienprotokolls) ist die Hypothese zu entnehmen, dass der Einsatz der angefragten Methode zu einer niedrigeren Symptomatik als der Nichteinsatz führt (operationalisiert über die mittlere Veränderung des CAT-Gesamtscores [25, S.35]). Weitere Endpunkte der Studie, wie unter anderem COPD-Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse sind im Studienprotokoll in den Abschnitten 8 [25, S.29ff] und 10 [25, S.38] aufgeführt. Als Nacherhebungszeitpunkte sind unter anderem 6, 9, 12, 18 und 24 Monate genannt [25, S.27].

## **Fallzahl- und Studienplanung**

Dem Studienprotokoll in Abschnitt 10.2 folgend soll die Auswertung des primären Endpunkts Symptomatik, erhoben über den CAT-Gesamtscore, über die mittlere Veränderung seit Studienbeginn zu den Monaten 6, 9 und 12 mittels Kovarianzanalyse unter Berücksichtigung des Wertes zu Studienbeginn sowie der FEV<sub>1</sub>-Kategorie erfolgen [25, S.35]. Die Fallzahlplanung wurde gemäß Studienprotokoll vereinfacht für die Durchführung eines t-Tests unter den folgenden Annahmen durchgeführt: Der erwartete Unterschied zwischen Intervention und Kontrolle soll in der zweifachen Höhe der verwendeten Minimal important Difference (MID) des CAT-Gesamtscores liegen (4 Skalenpunkte Unterschied bei einer Standardabweichung von 8 in beiden Studienarmen [25, S.36]). Bei einem Signifikanzniveau von 5 % und einer Power von 95 % sowie unter Berücksichtigung möglicher fehlender Werte von 12 % ergibt sich bei einer Randomisierung im Verhältnis 2:1 auf den Interventions- bzw. Kontrollarm gemäß Studienprotokoll eine geschätzte Fallzahl von insgesamt 270 Personen [25, S.36].

Gemäß den Ausführungen im Studienprotokoll ist eine internationale Probandenrekrutierung in bis zu 40 Studienzentren in den USA, Kanada und Europa vorgesehen [25, S.14]. Im Registereintrag ist August 2023 als Abschluss der primären Hypothesentestung sowie Januar 2024 als Studienabschluss angegeben [26]. Angaben zu den Gesamtkosten werden nicht gemacht. Im Abschnitt 10.2 des Studienprotokolls wird lediglich eine geplante Interimsanalyse für den Zeitpunkt angeführt, zu dem für 120 der eingeschlossenen Personen eine CAT-Erhebung nach 12 Monaten vorliegt [25, S.36f]. Ungeachtet von deren Ergebnis soll die Studienrekrutierung und Datenerhebung wie geplant fortgesetzt und abgeschlossen werden [25, S.37]. Ausweislich den Angaben im Studienprotokoll in Abschnitt 7.7 erhalten Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe die Möglichkeit, nach einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten in den Interventionsarm zu wechseln und sich einer IRE zu unterziehen [25, S.25f].



Entsprechend den Angaben in Abschnitt 11.1 des Studienprotokolls soll die Studie gemäß den US-amerikanischen IDE-Vorgaben (Investigational Device Exemptions) unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice (GCP) durchgeführt werden [25, S.42].

#### **4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie**

Im Folgenden wird die im beigefügten Studienprotokoll dargelegte Studie in ihren Eckpunkten kommentiert, gefolgt von einer zusammenfassenden Darstellung der Konsequenzen.

##### **Studientyp**

Das gewählte Studiendesign einer randomisierten kontrollierten und doppelt verblindeten Studie ist nachvollziehbar und sinnvoll.

##### **Zielpopulation**

Zu der im Studienprotokoll aufgeführten Studienpopulation ist Folgendes zu kommentieren: Zwar werden den Angaben im Übermittlungsformular zufolge als Zielpopulation der IRE auch Personen mit chronischer Bronchitis ohne COPD gesehen (siehe beispielsweise Abschnitt II.1.1). Bei Patientinnen und Patienten mit einer moderaten bis schweren Bronchitis liegt jedoch auch häufig eine Lungenobstruktion vor [28], sodass ein Großteil der angefragten Zielpopulation mit der geplanten Studienpopulation abgedeckt scheint. Da im Fokus der IRE die Ablation von mucosa-produzierenden Atemwegszellen liegt, welche für die Husten- und Schleimsymptomatik der chronischen Bronchitis unabhängig von einer Atemwegsobstruktion verantwortlich sind, erscheint es plausibel, von ähnlichen Effekten der IRE auf Patientinnen und Patienten mit chronischer Bronchitis unabhängig von einer möglichen daneben bestehenden Obstruktion auszugehen. Vor diesem Hintergrund scheint eine ausreichend hohe Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie RheSolve auf die angefragte Zielpopulation gegeben zu sein.

Auch mit Blick auf die Fokussierung der Studie „RheSolve“ auf ehemalige aktive Raucherinnen und Raucher liegen keine Anhaltspunkte vor, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Niemals-Rauchende sprechen. Die neben dem Tabakkonsum existierenden weiteren Risikofaktoren für eine chronische Bronchitis mit oder ohne COPD (wie berufliche Expositionen mit Dämpfen, Chemikalien oder Staub) führen zu einem Krankheitsbild, das dem einer durch Tabakkonsum induzierten Erkrankung sehr ähnlich scheint und gleichartig behandelt wird [6,7].

##### **Intervention und Vergleichsintervention**

Auch den Angaben im Studienprotokoll zur Intervention und Vergleichsintervention kann weitestgehend gefolgt werden. An dieser Stelle sollte jedoch darauf geachtet werden, die Vergleichsintervention in Form einer Scheinbehandlung insbesondere mit Blick auf die Bronchoskopie so zu gestalten, dass möglichst wenig UEs verursacht werden, ohne dabei die Verblindung der Patientin bzw. des Patienten zu gefährden. Die Vermeidung von

Bronchoskopie-vermittelten UEs im Kontrollarm ist auch wichtig, um eine möglichst unverzerrte Effektschätzung für diesen Endpunkt zu ermöglichen.

### **Studienziel und Endpunkte**

Dem im Studienprotokoll genannten Studienziel der Erfassung des Nutzens bzw. Schadens der IRE im Vergleich zu einer Scheinbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Bronchitis kann gefolgt werden. Der im Studienprotokoll benannte primäre Endpunkt, die Symptomatik gemessen über den CAT, ist grundsätzlich plausibel. Das Instrument scheint valide, da sowohl Aspekte der chronischen Bronchitis als auch der COPD erfasst werden.

### **Fallzahl- und Studienplanung**

Die Größenordnung der geplanten Fallzahl ist geeignet, um beim primären Endpunkt den erwarteten Effekt nachweisen zu können. Die im Studienprotokoll erwartete Effektgröße würde zudem unter den angenommenen Standardabweichungen auf Basis der standardisierten Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'  $g$  als klinisch relevant eingeordnet werden. Dass für den primären Endpunkt Daten nach 6, 9 und 12 Monaten erfasst werden sollen, ist sinnvoll; auch der darüber hinaus andauernden Nachbeobachtung von 24 Monaten kann gefolgt werden, um trotz des möglichen Wechsels von der Kontrollbehandlung auf die Intervention die Dauerhaftigkeit der Veränderungen abschätzen zu können. Ein randomisierter Vergleich der Studiengruppen wird nach dem Behandlungswechsel jedoch voraussichtlich nicht mehr gegeben sein.

### **Zusammenfassung**

Die Studie RheSolve wird als grundsätzlich geeignet angesehen, einen Nutznachweis der angefragten Methode in der im Übermittlungsformular definierten Patientenpopulation zu erbringen. Unter der Prämisse, dass die Studie RheSolve wie geplant durchgeführt und abgeschlossen wird, wird eine separate Erprobungsstudie derzeit nicht als erforderlich angesehen.

## 5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Die Erfolgsaussichten der grundsätzlich für einen Nutznachweis geeigneten Studie RheSolve sind insgesamt als gut einzuschätzen. Bei einer Prävalenz der chronischen Bronchitis in der Bevölkerung von ca. 10 % (siehe beispielsweise [28,29]) ist prinzipiell zu erwarten, dass eine genügend große Zahl von Patientinnen und Patienten mit dem entsprechenden Krankheitsbild zu rekrutieren ist. Zudem ist anzunehmen, dass Personen mit moderater bis schwerer chronischer Bronchitis, die trotz leitliniengerechter pharmakologischer Behandlung symptomatisch bleiben, einen hohen Leidensdruck und somit ein hohes Interesse an einer Studienteilnahme haben könnten, auch wenn die Scheinbehandlung im Kontrollarm nicht völlig nebenwirkungsfrei sein wird.

Einschränkend muss jedoch berücksichtigt werden, dass die zu rekrutierenden Patientinnen und Patienten mit der Zielerkrankung häufig bereits älter sind und typische Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen [7], die insbesondere deren Eignung für eine Vollnarkose einschränken können. Möglichen Rekrutierungsschwierigkeiten scheint mit der geplanten großen Anzahl von bis zu 40 Studienzentren in den USA, Kanada und Europa begegnet zu werden. Diese geplante Vielzahl an Studienzentren macht es notwendig darauf zu achten, dass das Patientenmanagement durch geeignete Empfehlungen möglichst konkret standardisiert wird.

Eine Erprobungsstudie im deutschen Versorgungskontext, die sich an Eckpunkten der Studie RheSolve orientiert, ist im Grundsatz möglich. Dies erscheint aber insbesondere vor dem Hintergrund einer deutlich geringeren Verfügbarkeit an Studienzentren weniger sinnvoll. Die IRE scheint in Deutschland noch nicht sehr verbreitet zu sein, sodass deutlich weniger nationale Studienzentren als bei der internationalen Studie RheSolve teilnehmen würden. Bei einer angenommenen Anzahl von 5 Studienzentren in Deutschland und ähnlichen Rekrutierungszahlen pro Zentrum, wie sie für die Studie RheSolve geschätzt werden, würde ein Abschluss der Erprobungsstudie erst nach frühestens 10 Jahren erwartet werden können (im Vergleich zu den angegebenen 3 Jahren der Studie RheSolve).

Des Weiteren wären etwa folgende Kosten zu bedenken: Für eine Erprobungsstudie in Anlehnung an die Studie RheSolve (hier: 270 Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand ließe sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5500 € je Teilnehmerin und Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen ließen sich geschätzte Studienkosten von ca. 1,5 Millionen € berechnen.

Primär aufgrund des deutlich höheren Zeitaufwands einer Erprobungsstudie in Deutschland erscheint es insgesamt sinnvoller, stattdessen die Ergebnisse der Studie RheSolve abzuwarten.

## 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Thoraxklinik-Heidelberg gGmbH der Universitätsklinik Heidelberg. Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Bezeichnung der Methode: Endoskopische Ablation mittels gepulster, elektrischer Felder bei chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD [unveröffentlicht]. 2020.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
4. GMED. EC Certificate N° 35782 rev. 0; Approval of full Quality Assurance System; Annex II excluding section 4 Directive 93/42/EEC concerning medical devices; Airway treatment system intended for soft tissue ablation using pulse electric fields; Manufacturer: Gala Therapeutics [unveröffentlicht]. 2019.
5. Gala Therapeutics. RheOx Catheter Models GTI005-01 and GTI005-02; Instructions for Use (IFU) [unveröffentlicht].
6. Kardos P, Dinh QT, Fuchs KH et al. [Guidelines of the German Respiratory Society for Diagnosis and Treatment of Adults Suffering from Acute, Subacute and Chronic Cough]. *Pneumologie* 2019; 73(3): 143-180. <https://dx.doi.org/10.1055/a-0808-7409>.
7. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O et al. [Guideline for the Diagnosis and Treatment of COPD Patients - Issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Austrian Society of Pneumology]. *Pneumologie* 2018; 72(4): 253-308. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0043-125031>.
8. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Dürfen Codes, die im 'Exkl.' eines Kodes genannt werden, gleichzeitig mit diesem verwendet werden? (ICD-10-GM Nr. 1008) [online]. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/kodierfrage/Duerfen-Kodes-die-im-Exkl.-eines-Kodes-genannt-werden-gleichzeitig-mit-diesem-verwendet-werden-ICD-10-GMnbspNr.nbsp1008/>.
9. Valipour A, Fernandez-Bussy S, Ing AJ et al. Bronchial Rheoplasty for Treatment of Chronic Bronchitis. Twelve-Month Results from a Multicenter Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(5): 681-689. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.201908-1546OC>.
10. Gala Therapeutics. Clinical Evaluation Report, RheOx with the RheOx Catheter, G3.5; CER-00001 [unveröffentlicht]. 2020.

11. Gala Therapeutics. A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the Gala Airway Treatment System on Patients with Chronic Bronchitis in Australia [online]. 2018 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=372426>.
12. Gala Therapeutics. Gala FIH Feasibility Study for the Treatment of Chronic Bronchitis [online]. 2020 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03107494>.
13. Gala Therapeutics. Clinical Study Report; Gala OUS Feasibility Clinical Studies CS001 and CS002 [unveröffentlicht]. 2020.
14. Gala Therapeutics. Gala Early Feasibility Study of RheOx (Gala\_EFS) [online]. 2019 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03631472>.
15. Gala Therapeutics. Gala Treatment for Chronic Bronchitis in Canada [online]. 2020 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03385616>.
16. Gala Therapeutics. RheOx Registry Study in Europe [online]. 2020 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04182841>.
17. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
18. Gala Therapeutics. A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the Gala Airway Treatment System on Patients with Chronic Bronchitis in Australia; study CS001; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2017.
19. Gala Therapeutics. A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the Gala Airway Treatment System on Patients with Chronic Bronchitis; study CS002; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2017.
20. Valipour A, Ing A, Williamson J et al. Bronchial Rheoplasty For Treatment of Chronic Bronchitis: 6 Month Results from a Prospective Multi-Center Study. *Eur Respir J* 2019; 54(Suppl 63): RCT448. <https://dx.doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.RCT448>
21. Gala Therapeutics. A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the RheOx on Patients with Chronic Bronchitis in the United States; study CS003; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2019.
22. Gala Therapeutics. A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the RheOx on Patients with Chronic Bronchitis in the United States; study CS003; Study Update Report [unveröffentlicht]. 2020.
23. Gala Therapeutics. A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the Gala Airway Treatment System on Patients with Chronic Bronchitis in Canada; study CS004; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2017.

24. Gala Therapeutics. A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the Gala Airway Treatment System on Patients with Chronic Bronchitis in Canada; study CS004; Study Update Report [unveröffentlicht]. 2020.
25. Gala Therapeutics. The RheSolve Study; A Clinical Evaluation of Bronchial Rheoplasty for the Treatment of the Symptoms of Chronic Bronchitis in Adult Patients with COPD; study CS006; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2020.
26. Gala Therapeutics. Clinical Study of the RheOx Bronchial Rheoplasty System in Treating the Symptoms of Chronic Bronchitis (RheSolve) [online]. 2021 [Zugriff: 11.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04677465>.
27. Gala Therapeutics. CS005 RheOx European Post-Market Clinical Study [unveröffentlicht]. 2019.
28. Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(3): 228-237. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.201210-1843CI>.
29. Robert Koch-Institut. Chronische Bronchitis. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012" [online]. 2014 [Zugriff: 21.12.2020]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Chronische\\_Bronchitis.pdf;jsessionid=203FC6C045799AE5D9F35694B24E689B.internet051?\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Chronische_Bronchitis.pdf;jsessionid=203FC6C045799AE5D9F35694B24E689B.internet051?_blob=publicationFile).

## Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Diese Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020 erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, Thomas O. F.	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller



oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

# Bekanntmachung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

1. über die Aufnahme von Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung der Irreversiblen Elektroporation bei chronischer Bronchitis sowie
2. zur Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller
3. zur Aufforderung der betroffenen Medizinproduktehersteller, die Sicherheitsberichte sowie weitere klinische Daten einzureichen

Vom 18. März 2021

## **1. Aufnahme von Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung**

Mit Beschluss vom 18. März 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

- Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist. Mit dem vorgenannten Beschluss hat der G-BA zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode sowie das Einschätzungsverfahren nach 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht: <https://www.g-ba.de/beschluesse/4734/>.

Gemäß § 137h Absatz 4 Satz 1 SGB V trifft der G-BA die Entscheidung über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss über das Bewertungsergebnis im Verfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V. Die Erprobung dient dem Zweck, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, an denen es nach dem eingangs genannten Feststellungsbeschluss bislang fehlt. In der Erprobungs-Richtlinie konkretisiert der G-BA gemäß 2. Kapitel § 22 VerfO die Eckpunkte der klinischen Studie, die die Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben soll. Darüber hinaus regelt der G-BA die in die Erprobung einzubeziehenden Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest. Für Krankenhäuser, die nicht an der Erprobung teilnehmen, kann der G-BA nach den §§ 136 bis 136b SGB V Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung regeln.

Es ist aber auch möglich, dass der G-BA dieses Beratungsverfahren vor dem Hintergrund bereits laufender oder geplanter Studien, die Erkenntnisse für eine abschließende Nutzenbewertung liefern können, aussetzt.

Außerdem kann der G-BA gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 7 VerfO die Voraussetzungen für die Abrechnungsfähigkeit des Medizinprodukts regeln, insbesondere einen befristeten Zeitraum für dessen Abrechnungsfähigkeit festlegen.

Mit diesem ersten Teil dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und den betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens erste Einschätzungen zur Erprobung der oben genannten Methode einschließlich der vorgenannten möglichen Regelungsgegenstände einer Erprobungs-Richtlinie abzugeben.

Die Einschätzungen anhand des Fragebogens sind innerhalb einer Frist von einem Monat nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger (bis zum **28.04.2021**) in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

erprobung137e@g-ba.de

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/4734/>.

## **2. Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller - Aufforderung zur Meldung -**

Gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 5 VerfO werden mit diesem zweiten Teil dieser Veröffentlichung weitere, von der vorgenannten Richtlinienentscheidung des G-BA zu der gegenständlichen Methode betroffene Hersteller aufgefordert, sich beim G-BA zu melden. Als betroffen gilt gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 3 VerfO ein Hersteller, wenn er ein auf dem deutschen Markt verkehrsfähiges Medizinprodukt hoher Risikoklasse verantwortlich produziert, welches für die zu erprobende Methode maßgeblich ist.

Die Beteiligungsmöglichkeiten der betroffenen Hersteller im Rahmen des Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V umfassen:

- Berücksichtigung bei einer etwaigen Bestimmung von Kernmerkmalen der gegenständlichen Methode nach 2. Kapitel § 36 Satz 2 VerfO,
- Berücksichtigung bei einer etwaigen Bestimmung von Regelungen zur Abrechnungsfähigkeit des Medizinprodukts gemäß § 137h Absatz 4 Satz 6 SGB V,
- Möglichkeit zur Einbeziehung in die Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie im Übrigen gemäß 2. Kapitel § 22 Absatz 1 Satz 3 VerfO sowie
- Berücksichtigung nach § 92 Absatz 7d Satz 1 2. Halbsatz SGB V im Stellungnahmeverfahren zur Entscheidung über die Erprobungs-Richtlinie.

Um die Prüfung der Voraussetzungen der Betroffenheit eines Medizinprodukteherstellers zu ermöglichen, sind im Zuge der Meldung aussagekräftige Unterlagen einzureichen. Diese umfassen Ausführungen in deutscher Sprache

- zur Bezeichnung und Beschreibung des Medizinprodukts,
- zur Beschreibung der Einbindung des Medizinprodukts in die Methode und

- zur Zweckbestimmung, für die das Medizinprodukt in Verkehr gebracht wurde.

Es sind außerdem

- die medizinproduktrechtliche Konformitätserklärung bzw. das Konformitätszertifikat des Medizinprodukts für das Inverkehrbringen in der Bundesrepublik Deutschland sowie
- die technische Gebrauchsanweisung

beizufügen. Auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen prüft der G-BA, ob die Voraussetzungen für die vorgenannten Beteiligungsmöglichkeiten vorliegen.

Hersteller, die bereits im Rahmen der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V ihr Einvernehmen erklärt haben sowie betroffene Hersteller, die sich im Rahmen der Bekanntmachung der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V zur gegenständlichen Methode als solche gemeldet haben, sind bereits auf dieser Grundlage in das Verfahren einbezogen. Eine gesonderte Meldung ist in diesem Fall nicht erforderlich.

Die Unterlagen sind bis zum 28. April 2021 der Geschäftsstelle des G-BA – nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. als Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail – an die folgende Korrespondenzadresse zu übermitteln. Des Weiteren ist die Korrespondenz-Post- und E-Mail-Adresse des betroffenen Herstellers unter Angabe einer Kontaktperson mitzuteilen.

Korrespondenzadresse

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen  
Postfach 12 06 06  
10596 Berlin  
E-Mail: erprobung137e@g-ba.de

Nachmeldungen sind zulässig. Insoweit ist zu beachten, dass bis zu der Entscheidung über die Nachmeldung die Wahrnehmung der oben genannten Beteiligungsrechte nicht möglich ist.

### **3. Aufforderung der betroffenen Medizinproduktehersteller, die Sicherheitsberichte sowie weitere klinische Daten einzureichen**

Die betroffenen Medizinproduktehersteller werden hiermit zudem aufgefordert, gemäß § 137h Absatz 4 Satz 7 SGB V dem G-BA unverzüglich nach Fertigstellung die Sicherheitsberichte nach Artikel 86 der Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates (ABl. L 117 vom 5.5.2017, S. 1) sowie weitere klinische Daten, die sie im Rahmen der ihnen nach Artikel 83 der Verordnung (EU) 2017/745 obliegenden Überwachung nach dem Inverkehrbringen oder aus klinischen Prüfungen nach dem Inverkehrbringen gewonnen haben, zu übermitteln. Bei Vorliegen neuer derartiger Erkenntnisse sind diese Angaben fortlaufend und unverzüglich bis zu einer abschließenden Beschlussfassung zu übersenden.

Die vorstehend beschriebenen Unterlagen sind erstmals bis zum 28. April 2021 der Geschäftsstelle des G-BA – nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. als Word- oder PDF-Dokumente) entweder auf einer DVD oder per E-Mail – an die oben genannte Korrespondenzadresse zu übermitteln.

Berlin, den 18. März 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Methodenbewertung  
Die Vorsitzende

Lelgemann

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis

Mit Beschluss vom 18. März 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

- Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e; eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen. In dieser Informationsübermittlung hat das einreichende Krankenhaus die nachfolgend aufgeführte, derzeit noch laufende randomisiert kontrollierte Studie benannt:

- Clinical Study of the RheOx Bronchial Rheoplasty System in Treating the Symptoms of Chronic Bronchitis (RheSolve)<sup>1</sup>.

Der G-BA prüft derzeit, ob diese Studie grundsätzlich geeignet ist, den Nutzen der beratungsgegenständlichen Methode auf einem für die spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau bewerten zu können. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. April 2021.

---

<sup>1</sup> Gala Therapeutics. Clinical Study of the RheOx Bronchial Rheoplasty System in Treating the Symptoms of Chronic Bronchitis (RheSolve) [online]. 2021 [Zugriff: 22.02.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04677465>.

# Fragebogen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

## **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

# Fragebogen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

<b>Studienlage</b>	
1. Sind Ihnen neben der oben genannten Studie weitere laufende Studien zur Anwendung der Irreversiblen Elektroporation bei Patientinnen oder Patienten mit chronischer Bronchitis bekannt?	
2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse der RheSolve-Studie keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?	
<b>Erkrankung / Indikationsstellung</b>	
3. Inwiefern stellt die einzuschließende Population der RheSolve-Studie aus Ihrer Sicht eine geeignete Population dar, um den Nutzen der Irreversiblen Elektroporation belegen zu können?	
4. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Anwendung der Irreversiblen Elektroporation zur Behandlung der chronischen Bronchitis?	
5. Welche Kontraindikationen sprechen aus Ihrer Sicht gegen die Anwendung der Methode?	
<b>Nutzen der Methode</b>	
6. Bitte benennen Sie die Behandlungsziele der Irreversiblen Elektroporation zur Behandlung der chronischen Bronchitis in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen (z. B. Morbidität, Lebensqualität).	
7. Welche Erhebungsinstrumente halten Sie bzgl. der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet?	



# Fragebogen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

<p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses.</p> <p>Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	
<p>8. Welche Vorteile und welche Risiken sehen Sie bzgl. der Irreversiblen Elektroporation zur Behandlung der chronischen Bronchitis?</p> <p>Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	
<b>Medizinische Notwendigkeit</b>	
<p>9. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der Irreversiblen Elektroporation zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit chronischer Bronchitis ein?</p>	
<b>Voraussetzungen für die Anwendung der Methode</b>	
<p>10. Wie erfolgt die sachgerechte Durchführung der Irreversiblen Elektroporation, beispielsweise mit Blick auf die technischen Eigenschaften, die Qualifikation der Anwender und den Behandlungsablauf?</p>	
<b>Sonstige Aspekte</b>	
<p>11. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.</p>	

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis

Mit Beschluss vom 18. März 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

- Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e; eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen. In dieser Informationsübermittlung hat das einreichende Krankenhaus die nachfolgend aufgeführte, derzeit noch laufende randomisiert kontrollierte Studie benannt:

- Clinical Study of the RheOx Bronchial Rheoplasty System in Treating the Symptoms of Chronic Bronchitis (RheSolve)<sup>1</sup>.

Der G-BA prüft derzeit, ob diese Studie grundsätzlich geeignet ist, den Nutzen der beratungsgegenständlichen Methode auf einem für die spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau bewerten zu können. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. April 2021.

---

<sup>1</sup> Gala Therapeutics. Clinical Study of the RheOx Bronchial Rheoplasty System in Treating the Symptoms of Chronic Bronchitis (RheSolve) [online]. 2021 [Zugriff: 22.02.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04677465>.

# Fragebogen



Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

## **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

# Fragebogen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

Studienlage	
1. Sind Ihnen neben der oben genannten Studie weitere laufende Studien zur Anwendung der Irreversiblen Elektroporation bei Patientinnen oder Patienten mit chronischer Bronchitis bekannt?	<p>Es gibt zwei weitere Studien zur gegenständlichen Methode:</p> <p>RheOx Registry Study (NCT04182841)</p> <p>Gala Early Feasibility Study of RheOx in US (NCT03631472)</p>
2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse der RheSolve-Studie keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?	<p>Die RheSolve-Studie ist eine FDA-geprüfte, prospektiv randomisiert Sham-kontrollierte Multi-Center-Studie mit doppelter Verblindung. Die Patienten werden 2 J. nachverfolgt.</p> <p>Objektive gemessene und subjektive patientenbezogene klinisch relevante, sowie gesundheitsökonomische Endpunkte wurden definiert.</p> <p>Die Behandlungsergebnisse werden bildgebend und histologisch mit den klinischen Ergebnissen korreliert.</p> <p>Es ist zu erwarten, dass eine abschließende Bewertung der gegenständlichen Methode durch die RheSolve-Studie möglich wird.</p>
Erkrankung / Indikationsstellung	
3. Inwiefern stellt die einzuschließende Population der RheSolve-Studie aus ihrer Sicht eine geeignete Population dar, um den Nutzen der Irreversiblen Elektroporation belegen zu können?	<p>Die Zielpopulation der gegenständlichen Methode sind Patienten mit einer chronisch produktiven Bronchitis ohne schwergradiges Emphysem. Die Einschluss- und Ausschlusskriterien der RheSolve-Studie erscheinen passgenau, um dieses Kollektiv adressieren zu können.</p>
4. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Anwendung der Irreversiblen Elektroporation zur Behandlung der chronischen Bronchitis?	<p>Die Indikationsstellung erfolgt anhand klinischer Parameter der chronischen Bronchitis, auf Basis der WHO-Definition und gemessen mit Hilfe des COPD Assessment Test (CAT)-Scores sowie des St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ).</p>

# Fragebogen

<p>5. Welche Kontraindikationen sprechen aus Ihrer Sicht gegen die Anwendung der Methode?</p>	<p>Methodenbedingt sind Patienten mit metallischen oder aktiven Implantaten und Patienten mit relevanten Herzrhythmusstörungen auszuschließen. Des Weiteren sollten Patienten nicht behandelt werden, deren klinische Symptomatik und Beeinträchtigung der Lebensqualität nicht hauptsächlich auf eine chronische Bronchitis zurückzuführen ist.</p>
<p><b>Nutzen der Methode</b></p>	
<p>6. Bitte benennen Sie die Behandlungsziele der Irreversiblen Elektroporation zur Behandlung der chronischen Bronchitis in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen (z. B. Morbidität, Lebensqualität).</p>	<p>Die gegenständliche Methode zielt auf Behandlung der Schleimhaut der Atemwege und hier auf die bei einer chronischen Bronchitis vermehrt vorliegenden schleimproduzierenden Becherzellen und der Endzündungsreaktion in den Atemwegen. Das therapeutische Ziel ist die Verminderung der Becherzellen und somit Rückgang des chronisch-produktiven Hustens. Primäres Behandlungsziel ist eine Verbesserung des CAT-Scores innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung. Weitere Behandlungsziel ist eine Verbesserung des Hustens und der durch SGRQ-Scores. Letzterer ist insbesondere für die durch Lungenerkrankungen beeinträchtigte Lebensqualität evaluiert. Beide Scores sind bereits in multiplen Studien bei der Beurteilung von Symptomen bzw. Lebensqualität von Patienten mit COPD verwendet worden.</p>
<p>7. Welche Erhebungsinstrumente halten Sie bzgl. der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet?</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses.</p> <p>Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Der CAT-Score ist insbesondere im Hinblick auf Symptome und der SGRQ-Score im Hinblick auf Lebensqualität im Kontext von Lungenerkrankungen etabliert. Für den CAT-Score gilt eine Verbesserung um 2 Punkte als minimale klinisch bedeutsame Verbesserung (MCID)<sup>1</sup> und beim SGRQ ist eine Verbesserung um 4 Punkte als MCID etabliert<sup>2</sup>.</p>

# Fragebogen

	<p>Analysen zum Anteil der Patienten, die eine Verbesserung mindestens in Höhe der MCID in beiden Scores erreichen, sind in der RheSolve-Studie <i>a priori</i> nicht etabliert.</p>
<p>8. Welche Vorteile und welche Risiken sehen Sie bzgl. der Irreversiblen Elektroporation zur Behandlung der chronischen Bronchitis?</p> <p>Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Bis dato existiert kein interventionelles oder medikamentöses Therapieverfahren, welches spezifisch Sekretproduktion und produktiven Husten bei Patienten mit chronischer Bronchitis adressiert. Da eine Vielzahl von Patienten durch diese Symptome in der Lebensqualität eingeschränkt ist, wäre die Etablierung eines symptomlindernden Verfahrens sehr wünschenswert.</p> <p>Zu den potentiellen Risiken dieses interventionellen Verfahrens gehören Herzrhythmusstörungen, Bluthusten, Narbenbildung in den Atemwegen sowie Exazerbationen der COPD und Lungenentzündungen. Mit Ausnahme milden und selbstlimitierenden Bluthustens wurden in einer ersten Anwendungsstudie keine prozedur-assoziierten Komplikationen beobachtet<sup>3</sup>.</p>
<p><b>Medizinische Notwendigkeit</b></p>	
<p>9. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der Irreversiblen Elektroporation zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit chronischer Bronchitis ein?</p>	<p>Das primäre Therapieziel der gegenständlichen Methode ist die Minderung der Symptomlast von Husten und Auswurf. Eine Behandlung der Patienten mit chronischer Bronchitis führt zu einer signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität, gemessen anhand des SGRQ. Die bisherigen Daten deuten zudem darauf hin, dass der Therapieerfolg, gemessen an der Verbesserung im SGRQ, zumindest über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten nach der Intervention anhält.<sup>3</sup></p>

# Fragebogen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

<b>Voraussetzungen für die Anwendung der Methode</b>	
10. Wie erfolgt die sachgerechte Durchführung der Irreversiblen Elektroporation, beispielsweise mit Blick auf die technischen Eigenschaften, die Qualifikation der Anwender und den Behandlungsablauf?	Der Eingriff erfolgt im Rahmen einer Bronchoskopie in Allgemeinanästhesie. Der Eingreifer führt die flexible Bronchoskopie durch, wobei das dezidierte Katheter durch den Arbeitskanal eines flexiblen Bronchoskopes in die Atemwege vorgebracht wird. Die Elektrode am Katheter wird expandiert, ein guter Kontakt der Elektrode mit der Schleimhaut sichergestellt und anschl. durch Aktivierung des Fußschalters über 5-10 Sekunden, die elektrische Feldenergie appliziert. Dieser Vorgang wird sukzessive über die Schleimhaut der gesamten zentralen Atemwege einer Lunge bis in die Segment- und Subsegmentbronchien durchgeführt. Insgesamt dauert ein Eingriff 30-45 Minuten. Die Behandlung der Gegenseite erfolgt analog hierzu 4 Wochen später. Der Eingreifer sollte Facharzt für Pneumologie sein und ausreichend Erfahrung auf dem Gebiet der interventionellen Pneumologie haben.
<b>Sonstige Aspekte</b>	
11. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	

<sup>1</sup> Kon SS, Canavan JL, Jones SE, et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. *Lancet Respir Med* 2014;2:195-203.

<sup>2</sup>PW Jones. St George's respiratory questionnaire: MCID. *COPD* 2005;2:75-79.

<sup>3</sup>Valipor A, Fernandez-Bussy S, Ing AJ, et al. Bronchial Rheoplasty for Chronic Bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:681-689.

# Bronchial Rheoplasty for Treatment of Chronic Bronchitis

## Twelve-Month Results from a Multicenter Clinical Trial

Arshang Valipour<sup>1</sup>, Sebastian Fernandez-Bussy<sup>2,3</sup>, Alvin J. Ing<sup>4</sup>, Daniel P. Steinfurt<sup>5,6</sup>, Gregory I. Snell<sup>7</sup>, Jonathan P. Williamson<sup>4</sup>, Tajalli Saghaie<sup>4</sup>, Louis B. Irving<sup>5,6</sup>, Eli J. Dabscheck<sup>7</sup>, William S. Krinsky<sup>8,9</sup>, and Jonathan Waldstreicher<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Karl Landsteiner Institute for Lung Research and Pulmonary Oncology, Vienna, Austria; <sup>2</sup>Division of Pulmonary Medicine, German Clinic of Santiago, Chile; <sup>3</sup>Department of Pulmonary Medicine, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida; <sup>4</sup>MQ Health, Macquarie University Hospital, Sydney, New South Wales, Australia; <sup>5</sup>Department of Medicine, University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia; <sup>6</sup>Department of Respiratory Medicine, Royal Melbourne Hospital, Parkville, Victoria, Australia; <sup>7</sup>Department of Respiratory Medicine, Alfred Hospital, Melbourne, Australia; <sup>8</sup>Medstar Franklin Square Medical Center, Baltimore, Maryland; and <sup>9</sup>Gala Therapeutics, Menlo Park, California

### Abstract

**Rationale:** Chronic bronchitis (CB) is characterized by productive cough with excessive mucus production, resulting in quality-of-life impairment and increased exacerbation risk. Bronchial rheoplasty uses an endobronchial catheter to apply nonthermal pulsed electrical fields to the airways. Preclinical studies have demonstrated epithelial ablation followed by regeneration of normalized epithelium.

**Objectives:** To evaluate the feasibility, safety, and initial outcomes of bronchial rheoplasty in patients with CB.

**Methods:** Pooled analysis of two separate studies enrolling 30 patients undergoing bilateral bronchial rheoplasty was conducted. Follow-up through 6 months (primary outcome) and 12 months included assessment of adverse events, airway histology, and changes in symptoms using the Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Assessment Test and St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).

**Measurements and Main Results:** Bronchial rheoplasty was performed in all 30 patients (63% male; mean [SD] age, 67 [7.4]; mean [SD] postbronchodilator FEV<sub>1</sub>, 65% [21%]; mean [SD]

COPD Assessment Test score 25.6 [7.1]; mean [SD] SGRQ score, 59.6 [15.3]). There were no device-related and four procedure-related serious adverse events through 6 months, and there were none thereafter through 12 months. The most frequent nonserious, device- and/or procedure-related event through 6 months was mild hemoptysis in 47% (14 of 30) patients. Histologically, the mean goblet cell hyperplasia score was reduced by a statistically significant amount ( $P < 0.001$ ). Significant changes from baseline to 6 months in COPD Assessment Test (mean,  $-7.9$ ; median,  $-8.0$ ;  $P = 0.0002$ ) and SGRQ (mean,  $-14.6$ ; median,  $-7.2$ ;  $P = 0.0002$ ) scores were observed, with similar observations through 12 months.

**Conclusions:** This study provides the first clinical evidence of the feasibility, safety, and initial outcomes of bronchial rheoplasty in symptomatic patients with CB.

Clinical trial registered with [www.anzctr.org.au](http://www.anzctr.org.au) (ACTRN 12617000330347) and [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT 03107494).

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease; obstructive lung diseases; respiratory tract diseases; bronchial diseases; pulsed electric field

(Received in original form August 8, 2019; accepted in final form May 13, 2020)

©This article is open access and distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial No Derivatives License 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). For commercial usage and reprints, please contact Diane Gern ([dgern@thoracic.org](mailto:dgern@thoracic.org)).

Supported by Gala Therapeutics.

**Author Contributions:** Substantial contributions to the conception or design of the work: A.V., W.S.K., and J.W. Substantial contribution to the acquisition of data for the work: A.V., S.F.-B., A.J.I., D.P.S., G.I.S., J.P.W., T.S., L.B.I., and E.J.D. Substantial contribution to the analysis or interpretation of data for the work: A.V., W.S.K., and J.W. Drafting the work or revising it critically for important intellectual content and final approval of the version to be published: all authors. Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved: A.V.

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Arshang Valipour, M.D., Karl Landsteiner Institute for Lung Research and Pulmonary Oncology, Clinic Floridsdorf, Brünnerstrasse 68, 1210 Wien, Vienna, Austria. E-mail: [arshang.valipour@wienkav.at](mailto:arshang.valipour@wienkav.at).

This article has a related editorial.

This article has an online supplement, which is accessible from this issue's table of contents at [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org).

Am J Respir Crit Care Med Vol 202, Iss 5, pp 681–689, Sep 1, 2020

Copyright © 2020 by the American Thoracic Society

Originally Published in Press as DOI: 10.1164/rccm.201908-1546OC on May 14, 2020

Internet address: [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org)



## At a Glance Commentary

### Scientific Knowledge on the

**Subject:** In chronic bronchitis (CB), chronic inflammation of the respiratory tract leads to an increased number and hyperplasia of bronchial mucus-producing cells and a mucus hypersecretion phenotype, which in turn contributes to the chronic cough and sputum production characteristic of the disease. There is an unmet clinical need for the treatment of CB. Locally acting, mucosal-ablative interventions may be useful in treating CB.

### What This Study Adds to the Field:

This study provides proof of concept for the safety and technical feasibility of bronchial rheoplasty, an endoscopic technique using nonthermal pulsed electrical fields to ablate airway mucosa and reduce airway mucus production in the treatment of CB. Reductions in goblet cell hyperplasia and changes in patient-reported quality-of-life measures were observed after the procedure.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major public health problem that is projected to rank fifth worldwide in terms of disease burden and third in terms of mortality (1). The predominant subtypes of COPD include emphysema and chronic bronchitis (CB). CB is defined as chronic cough and sputum production for 3 mo/yr for 2 consecutive years. The pathophysiology of CB is chronic inflammation of the respiratory tract, leading to overproduction and hypersecretion of mucus together with impaired mucociliary clearance (2–4). As a result, patients with CB report symptoms such as persistent cough, production of phlegm, and/or shortness of breath. The diagnosis of CB is associated with more frequent and severe exacerbations, quality-of-life impairments, and increased morbidity and mortality (5–11). The prevalence of CB in the adult population ranges from 3.4% to 22.0%, depending on the definition used, and affects smokers with and without COPD (12, 13). In fact, previous studies suggest that symptoms of

CB may predict the development of COPD (13–16).

Despite the impact of CB on morbidity and mortality, little progress has been made in developing effective therapies. Common therapies in managing COPD, including inhaled  $\beta_2$ -agonists, anticholinergics, and glucocorticoids, have either not been studied specifically in the CB subtype or have yielded conflicting results (12). Roflumilast (a phosphodiesterase-4 inhibitor) has been shown to be effective in treating CB, but side effects limit its use in clinical practice (17, 18). Despite guideline-directed therapy, many patients with CB remain significantly symptomatic.

Bronchial rheoplasty is a procedure that uses nonthermal pulsed electrical fields with the intention of ablating the abnormal mucus-producing cells of the airway epithelium, thereby allowing normal, healthy epithelial regeneration to occur. The current study evaluates the technical feasibility, safety, and initial outcomes of this therapy in patients with CB. Some of the results of this study have been previously reported in the form of abstracts (19–21).

## Methods

### Study Design

Two prospective, multicenter, single-arm clinical studies under two nearly identical protocols, differing mainly by local specifications and requirements (Australia: ACTRN 12617000330347; Austria and Chile: NCT 03107494), were conducted in patients with diagnosed CB. The study informed-consent forms were approved by the local ethics committee at each study center. All patients provided written informed consent before screening.

Patients were recruited at five tertiary academic centers in Austria, Australia, and Chile between February 2017 and October 2018. The study population included adult patients who were at least 40 years of age and had a smoking history of at least 10 pack-years, with CB defined as a productive cough for 3 months in each of 2 successive years, and in whom other causes of productive cough had been excluded. The initial protocol required patients to have a post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> of  $\geq 30\%$  and  $\leq 80\%$  of predicted volume within 3 months of enrollment, together with a FEV<sub>1</sub>/FVC ratio  $< 0.70$ . Early during the enrollment period, however, it was noted

that there was a significant number of patients suffering from significant CB symptoms who had relatively normal lung function (FEV<sub>1</sub>/FVC ratio  $\geq 0.7$  or FEV<sub>1</sub>  $> 80\%$ ) but otherwise appeared to be good candidates for bronchial rheoplasty. The protocol was amended to remove the FEV<sub>1</sub>/FVC ratio criterion and to allow enrollment of patients with FEV<sub>1</sub>  $> 80\%$  if they had a COPD Assessment Test (CAT) total score  $\geq 10$  and the first two items on their CAT (“I never cough” vs. “I cough all the time” and “I have no phlegm in my chest at all” vs. “My chest is full of phlegm”) summed to a score  $\geq 7$  points.

Exclusion criteria included oral steroid-dependent conditions ( $> 10$  mg/d), active respiratory infection, COPD exacerbation within 6 weeks before treatment, abnormal cardiac rhythm at the time of the first procedure, history of arrhythmia within the past 2 years, presence of implantable cardiac devices, prior lung surgery, history of asthma before age 30, and current smoking (within 6 mo of treatment). See the complete listing of entry criteria in the online supplement.

Patients were to be maintained on stable pharmacologic treatment regimens throughout the study follow-up.

### Bronchial Rheoplasty System Description

The RheOx System (Gala Therapeutics) consists of an electrosurgical generator and a single-use catheter (see Figure E1 in the online supplement). The system is designed to deliver pulsed electrical fields (high-frequency, short-duration, nonthermal electrical fields) to the airway epithelium and mucosa. This targeted energy delivery is intended to cause cell death by disrupting cellular homeostasis, leading to processes such as osmotic swelling and apoptosis (19–21). This cell death does not destroy the architectural function of the tissue, permitting subsequent regeneration of normalized epithelium and a reduction in airway mucus production. Additional detail on the RheOx System is provided in the online supplement.

### Procedure Description

The procedure is performed under general anesthesia through a bronchoscope with at least a 2.8-mm working channel. Once the bronchoscope is in place, the endobronchial catheter is inserted and delivered to the target location in the airway, and the

electrode is expanded to circumferentially contact the airway wall using the catheter-handle mechanism. The generator is then activated to deliver energy to the airway over approximately 5 seconds. The catheter is then collapsed and redeployed at the next target location adjacent to the prior activation, and, once again, energy is delivered. This sequence is repeated until all of the accessible airway mucosa has been treated. The operator treats from the subsegmental airways to the main carina. All accessible lobar segments and subsegments are treated. A minimum number of activations per procedure was not prespecified in the study protocol. It was assumed that the number of activations would depend on the accessibility and dimensions of the airways. Additional procedural details are provided in the online supplement.

During the first bronchoscopic session, endobronchial cryobiopsy samples (Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen, Germany) of the airway mucosa were acquired from multiple standardized regions (*see* online supplement for description of sampling techniques) of the right bronchial airways, followed by treatment of the right lung. The second bronchoscopic session, including (baseline) endobronchial cryobiopsy and treatment of the left lung, was scheduled at approximately 1 month after the initial treatment to allow for patients to recover from the initial procedure. A third bronchoscopy was performed, for bilateral-airway biopsy-sample collection only, 3 months after the second treatment; treatment was not administered at this visit. Patients were observed and discharged per the standard of care of the treating institution. Peri-procedural corticosteroids and/or antibiotics (intravenous or oral) were permitted if deemed medically necessary by the treating physician. Follow-up visits were scheduled at 1 week (phone call) and 1 month after the first treatment and at 1 week (phone call) and 3, 6, and 12 months after the second treatment. A comprehensive schedule of study events is provided in Table E1.

Histological samples from the right bronchus intermedius and the left lower lobe were formalin fixed, paraffin embedded, and sectioned per standard histology protocols. Hematoxylin and eosin- and periodic acid-Schiff-stained slides were reviewed by a board-certified

anatomic pathologist with subspecialty expertise in pulmonary pathology. The pathologist graded the degree of epithelial goblet cell hyperplasia using a prespecified, semiquantitative methodology consisting of a categorical scale, described in detail in Figure E2. The pathologist was blinded to the patient identification and to the time point of the sample collection.

### Outcomes

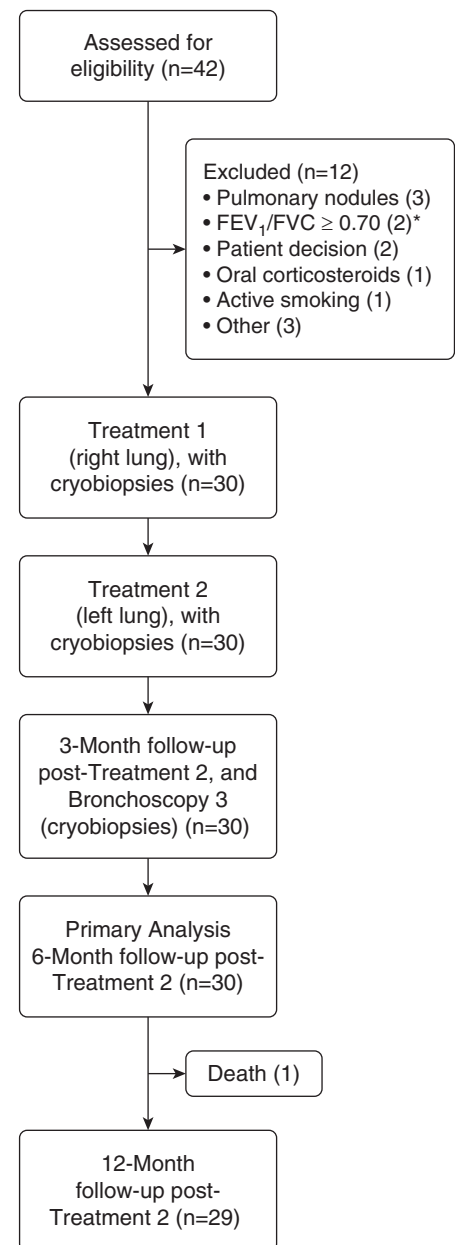
The primary outcome of the study was safety, as assessed by the incidence and evaluation of serious adverse events (SAEs) associated with the device through 6 months. Safety was also assessed by evaluating the type, frequency, and severity of nonserious adverse events (AEs), their potential relationship to the study device or procedure, and their timing in relation to the treatment. Events were defined as occurring during the treatment recovery period if they occurred within 30 days of either treatment. Events thereafter were defined as occurring during the 3-, 6-, or 12-month periods after the second treatment, excluding the treatment recovery period. Spirometry testing (FEV<sub>1</sub> and FVC) was incorporated as an additional safety measure.

Further outcomes included evaluation of the effects of bronchial rheoplasty on goblet cell hyperplasia score and disease-related symptoms and quality of life using CAT and St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total scores. Goblet cell hyperplasia was assessed at 3 months after the second procedure. CAT and SGRQ scores were collected at baseline and at 3, 6 (primary assessment), and 12 months after the second procedure visit, and responder rates were calculated using 2-point and 4-point thresholds for CAT (22) and SGRQ (23), respectively.

### Statistical Methods

Because this was a safety and feasibility study, no formal sample-size calculation was performed. Descriptive statistics and graphical representations were used to summarize the data. For categorical variables, counts and percentages were calculated. For continuous variables, means, medians, quartiles, SDs, and, when appropriate, 95% confidence intervals for the mean, assuming a normal distribution, were calculated. All calculations were based on available data; no imputations or extrapolations were used to replace missing values. *P* values for longitudinal secondary

outcome measures (CAT and SGRQ) at baseline and 3, 6, and 12 months were computed using a nonparametric test appropriate for repeated measures (Friedman's test) (24), followed by pairwise Wilcoxon signed rank tests of changes from baseline, with a Hochberg adjustment for



**Figure 1.** Disposition of study patients (CONSORT [Consolidated Standards of Reporting Trials] diagram). \*The original version of the protocol required an FEV<sub>1</sub>/FVC ratio < 0.70. This requirement was removed in a later protocol amendment.

multiplicity. Data analyses were performed using SAS version 9.4 (SAS Institute).

## Results

Forty-two patients were screened, and 30 patients were enrolled (Table E2). Follow-up to 6 and 12 months after the second study treatment was available for 30 and 29 out of 30 patients, respectively (Figure 1).

Enrolled patients had a mean (SD) FEV<sub>1</sub>% predicted of 65% (21%), CAT score of 25.6 (7.1) points, and SGRQ score of 59.6 (15.3) points, indicating a high symptom burden, despite most patients being on inhaled long-acting bronchodilator treatment and nearly half of patients being on inhaled corticosteroid therapy (Table 1). The medication regimen at study entry was maintained through the 12-month follow-up in 27 of the 30 patients. Two patients transitioned from short-acting bronchodilator inhaler therapy to long-acting bronchodilator treatment with inhaled corticosteroid therapy per the treating physician's recommendation, and one patient had his long-acting antimuscarinic antagonist bronchodilator inhaler therapy withdrawn at the 3-month visit.

### Procedural Results and Feasibility

Bilateral bronchial rheoplasty was completed in all 30 enrolled patients (60 procedures), with successful catheter deployment and energy delivery to the target sites in all procedures. A mean (SD) of 43 (21) activations were applied per lung. The median post-procedure hospital stay was 1 day (range, 0–4). In 92% of procedures, patients were discharged within 48 hours of the procedure. Figure 2 shows bronchoscopic images taken before and after bronchial rheoplasty in a representative patient.

### Primary Study Outcome and Additional Safety Assessments

No device-related SAEs and four procedure-related SAEs were reported through 6 months, with no additional device- or procedure-related SAEs in the 6- to 12-month period. Three of the four procedure-related SAEs occurred during the treatment recovery period, including one case of pneumonia 2 days after the procedure; one case of mucosal scarring observed at the second bronchoscopy, which was determined to have been related to

**Table 1.** Patient Demographics, Baseline Clinical Characteristics, and Medications

Characteristic	Value (N = 30 Patients)
Age, yr	67 (7.4)
Sex, M, n (%)	19 (63.3)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27.5 (4.7)
Smoking history, pack-years	40.7 (26.5)
FEV <sub>1</sub> % predicted*	65.0 (21.2)
FEV <sub>1</sub> /FVC ratio*	0.53 (0.14)
Airflow obstruction, n (%)	
CB w/o airflow obstruction	4 (13.3)
GOLD I	4 (13.3)
GOLD II	13 (43.3)
GOLD III	9 (30.0)
TLC% predicted*	111.6 (14.2)
RV% predicted*	142.2 (39.8)
RV/TLC*	48.7 (10.1)
Emphysema, % (–950 HU)	8.0 (9.2)
6MWT, m <sup>†</sup>	443.2 (92.4)
CAT total score	25.6 (7.1)
CAT phlegm score	4.1 (0.8)
CAT cough score	3.6 (0.9)
SGRQ total score	59.6 (15.3)
SGRQ symptoms score	76.1 (13.4)
Inhaled pharmacologic treatment, n (%)	
Short-acting only	2 (6.7)
LABA/LAMA/ICS, LABA/LAMA, LABA only, LAMA only	27 (90.0)
ICS only	1 (3.3)
Oral roflumilast, n (%)	3 (10)

*Definition of abbreviations:* 6MWT = 6-minute-walk test; BMI = body mass index; CAT = Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test; CB = chronic bronchitis; GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; HU = Hounsfield units; ICS = inhaled corticosteroids; LABA = long-acting  $\beta$ -agonist bronchodilator; LAMA = long-acting muscarinic antagonist bronchodilator; RV = residual volume; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; w/o = without. Data are mean (SD) unless otherwise noted. Lung-function parameters are after bronchodilator treatment. \*One patient did not have post-bronchodilator pulmonary-function testing done (protocol deviation). †Three patients did not perform the 6MWT.

cryobiopsy sampling during the first bronchoscopy procedure; and one case of COPD exacerbation, which started the same day as the second procedure. The fourth

procedure-related SAE was a COPD exacerbation that occurred the day of the third bronchoscopy, which was for research only.



**Figure 2.** Pre- and post-treatment bronchoscopic images from a study patient. Note the thick mucus before treatment, with resolution after treatment. The images show the endoscopic view of the left upper lobe carina with both upper and lower lobe airways visible.

Other than the 4 procedure-related SAEs described above, 12 SAEs unrelated to either device or procedure were reported in nine patients through 12 months (Table 2). The most frequently reported SAE was COPD exacerbation (13.3%, 4 of 30 patients). There was one case of atrial fibrillation 1 week after the procedure, judged by the investigator to be unrelated to the procedure or device but instead related to an unreported preexisting condition exacerbated by alcohol consumption. This event resolved without sequelae 1 day later after prescription of an intravenous  $\beta$ -blocker. No acute cardiac rhythm abnormalities occurred during the procedure in any patient. One patient died of end-stage COPD, unrelated to either the device or the procedure, 381 days after the second procedure.

Nonserious device-related and procedure-related AEs through 12 months are presented in Tables E3 and E4, respectively. The majority (85%) of these events occurred during the treatment recovery period. The most frequent nonserious AEs that were device and/or procedure related were COPD exacerbations (30%, 9 of 30 patients), which were generally moderate in severity and successfully treated with antibiotic and/or systemic steroid therapy; mild hemoptysis (47%, 14 of 30 patients); and sore throat (33%, 10 of 30 patients). All hemoptysis events resolved spontaneously without any intervention or follow-up required. No unexpected AEs related to the device or procedure were reported during the study.

Moderate and severe COPD-exacerbation event rates during the study, defined as the number of events per patient-year of follow-up, were 1.20 (SD, 1.30) and 0.21 (SD, 0.60), respectively.

There were no statistically significant changes in lung-function parameters (FEV<sub>1</sub>, FVC) at 3, 6, or 12 months after the procedure compared with baseline.

### Histological Assessments

A representative example of the histological changes between the pre- and post-treatment biopsies shows marked goblet cell hyperplasia of the right bronchus intermedius at baseline (Figure 3A, score = 2), followed by a 1-point reduction (i.e., improvement) in goblet cell hyperplasia from the same location at the 3-month follow-up bronchoscopy (Figure 3B, score = 1).

Overall, 54 matched sets (baseline and follow-up) of histological samples were available for analysis. In six lungs, one or more of the samples demonstrated insufficient material for further analysis. The mean (SD) goblet cell hyperplasia score was reduced from 1.48 (0.91) at baseline to 0.91 (0.81) after treatment, a relative reduction of 39% ( $P < 0.001$ ; Table 3). Of the 25 matched lung biopsies with baseline goblet cell hyperplasia scores of 2 or 3 (indicating a moderately or severely increased ratio of goblet cells to ciliated bronchial epithelial cells, respectively), 21 (84%) were reduced by at least 1 point after treatment (Table 4).

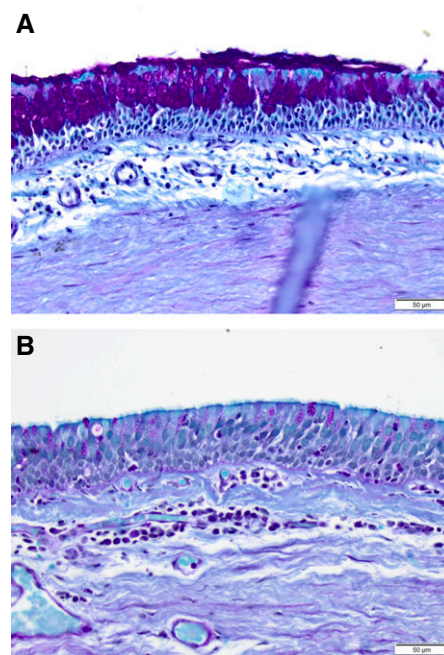
### Symptoms and Quality-of-Life Assessments

Statistically significant changes in health-related quality-of-life outcomes were observed at 3, 6, and 12 months after the second treatment (Figure 4 and Table E5). At the 6-month primary assessment, the median (interquartile range) changes from baseline in CAT and SGRQ total scores were  $-8.0$  ( $-14.0$  to  $-2.0$ ) points ( $P = 0.0002$ ) and  $-7.2$  ( $-19.8$  to  $-3.1$ ) points ( $P = 0.0002$ ), respectively, and mean (SD) changes from baseline were  $-7.9$  (8.3) points and  $-14.6$  (19.4) points, respectively. Responder rates for the CAT and SGRQ at 6 months were 76.7% and 70.0%, respectively. At the 12-month follow-up, median (interquartile range) changes from baseline in CAT and SGRQ were  $-8.0$  ( $-14.0$  to  $1.0$ ) points and  $-14.7$  ( $-27.8$  to  $-2.0$ ) points, respectively, and mean (SD) changes from baseline were  $-7.0$  (8.9) points and  $-15.2$  (20.4) points, respectively. Responder rates for the CAT and SGRQ at 12 months were 69% (20 of 29) and 72% (21 of 29), respectively.

*Post hoc* analyses of 6-month component scores from the CAT and SGRQ questionnaires showed reductions in CAT cough and phlegm scores (questions 1 and 2), and in all three SGRQ domains (Table E5). Individual patient changes from baseline to 6 months in CAT and SGRQ scores are also provided in Figure E3.

### Discussion

Bronchial rheoplasty is an endoscopic technique that uses nonthermal pulsed electrical fields to ablate the airway mucosa and mucus-producing cells of



**Figure 3.** Histological findings from the right bronchus intermedius of a study patient. The goblet cells, with magenta-colored cytoplasmic mucin highlighted by periodic acid-Schiff staining, are seen in the superficial bronchial epithelium. (A) On Day 0 immediately before therapy, significant goblet cell hyperplasia can be seen (score of 2). (B) Right bronchus intermedius 120 days after the initial treatment, demonstrating complete regeneration of the pseudostratified columnar epithelium with a reduction of goblet cell numbers (semiquantitative assessment score of 1).

the airway epithelium. On the basis of preclinical research in animals, the local extracellular matrix is left intact after the procedure (19–21), which is believed to promote healthier regeneration of the epithelium.

This initial study of bronchial rheoplasty demonstrated that the procedure is technically feasible, with an acceptable safety profile. Pulsed electrical fields were delivered from the main bronchus to the subsegmental airways, the airways most likely to contain goblet cells. The histological findings appear to confirm the proposed mechanism of action, demonstrating a statistically significant reduction in the number of epithelial goblet cells, particularly in those patients with pretreatment evidence of moderate-to-severe goblet cell hyperplasia. These observations were accompanied by statistically significant reductions in CAT and SGRQ scores through 12 months.

**Table 2.** Serious Adverse Events

Event Type	Treatment Recovery Period* (n Events)	3 mo <sup>†</sup> (n Events)	6 mo <sup>‡</sup> (n Events)	12 mo <sup>§</sup> (n Events)
Device-related <sup>  </sup>	0	0	0	0
Procedure-related <sup>  </sup>				
COPD exacerbation	1	1	0	0
Mucosal scarring	1	0	0	0
Pneumonia	1	0	0	0
Unrelated to device or procedure				
Atrial fibrillation	1	0	0	0
COPD exacerbation	0	1	1	3
Erysipelas	0	0	1	0
Femoral artery stenosis	0	0	1	1
Lung nodule	0	0	0	1
Musculoskeletal injury	0	0	0	1
Pyelonephritis	0	0	0	1

*Definition of abbreviation:* COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

There were a total of 16 events in 11 patients. One patient experienced 2 COPD exacerbations in separate time intervals.

\*Thirty days after either bronchial rheoplasty procedure.

<sup>†</sup>Follow-up period through 3 months after treatment 2, excluding either treatment recovery period.

<sup>‡</sup>Follow-up period between 3 months and 6 months after treatment 2.

<sup>§</sup>Follow-up period between 6 months and 12 months after treatment 2.

<sup>||</sup>Events are considered device-related or procedure-related if judged by the treating investigator to be possibly, probably, or definitely related to the device or procedure, respectively.

The above findings were observed in the presence of an acceptable safety profile. No patients experienced a device-related SAE, and four patients experienced a procedure-related SAE, each of which resolved without sequelae. No device- or procedure-related SAEs were observed beyond 3 months. Given that the RheOx System delivers high-voltage energy to the airways in close proximity to the heart, monitoring for cardiac arrhythmias was of particular interest in characterizing safety. No acute cardiac rhythm abnormalities occurred during the procedure in any patient. One patient developed atrial fibrillation 1 week after the procedure, which was, however, considered to be unrelated to the device or procedure. This patient failed to report a history of prior atrial fibrillation, which may have been exacerbated by general anesthesia, the procedure, and/or the patient's

behavior (i.e., significant alcohol consumption).

There was a 30% rate of nonserious, moderate COPD exacerbations during the treatment recovery period. The overall rates of moderate and severe COPD exacerbations in the present study were 1.20 and 0.21 events per patient-year, respectively. These rates appear to be similar to those of a cross-sectional analysis of 112 French patients with COPD and a CB phenotype, in which reported moderate and severe COPD exacerbation rates were 1.80 and 0.43 events per patient-year, respectively (25). Nevertheless, we acknowledge that the occurrence of COPD exacerbations may in part have been influenced by the bronchoscopic interventions, which included multiple cryobiopsies. To put this rate into context, an analysis of the SPIROMICS

(Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD Study) trial demonstrated a 27% rate of respiratory complications after research bronchoscopy performed in patients with COPD (26).

Spirometry was performed primarily for safety reasons and was unaffected by the procedure. Given the absence of a relationship between goblet cell density and classic markers of lung function (FEV<sub>1</sub> and FVC) in a previous report (27), we did not expect to observe substantive changes in these measures. Improvements in CB symptoms may better correlate with small airway function and are better measured with impulse oscillometry, body plethysmography, and/or computed tomography-derived parameters, such as airway count and/or airway volumes (28–30).

Few other interventional device systems have been developed to ablate the abnormal airway epithelium and mucosa in patients with obstructive airway disease. In contrast to bronchial rheoplasty, these systems deliver thermal energy to achieve changes in airway pathology. Bronchial thermoplasty is a U.S. Food and Drug Administration–approved procedure that uses radiofrequency energy to reduce airway smooth muscle mass through bronchoscopy to all visible airways. Clinical benefits accompanied by histological changes underlying the mechanism of

**Table 3.** Histopathology Results: Goblet Cell Hyperplasia Scores

Statistics	Baseline	Follow-up	Change from Baseline
N (lungs biopsied)	54	54	
Mean score (SD)	1.48 (0.91)	0.91 (0.81)	−0.57*
95% CI	1.23 to 1.73	0.69 to 1.13	−0.83 to −0.32

*Definition of abbreviation:* CI = confidence interval.

Table presents changes from baseline to 90 days and 120 days after the procedure for the left and right lungs, respectively. One biopsy sample is assessed for each lung at each of the two time points (baseline and follow-up).

\* $P < 0.001$ .

**Table 4.** Goblet Cell Hyperplasia Score: Change by Baseline Score

Baseline Goblet Cell Hyperplasia Score* (N = 54 Airway Biopsies)	Improved	No Change	Worsened
0	0	5	2
1	6	13	3
2	14	2	1
3	7	1	0

Table presents changes from baseline to 90 days and 120 days after the procedure for the left and right lungs, respectively. One biopsy sample is assessed for each lung at each of the two time points (baseline and follow-up).  
 \*Graded on a 4-point scale in which 0 = normal ratio of goblet cells to ciliated bronchial epithelial cells (1 goblet cell per 10 or more bronchial epithelial cells); 1 = mild goblet cell hyperplasia (1 goblet cell per approximately 3–10 ciliated bronchial epithelial cells); 2 = moderate goblet cell hyperplasia (approaching 1 goblet cell per ciliated bronchial epithelial cell); and 3 = severe goblet cell hyperplasia (>1 goblet cell per ciliated bronchial epithelial cell).

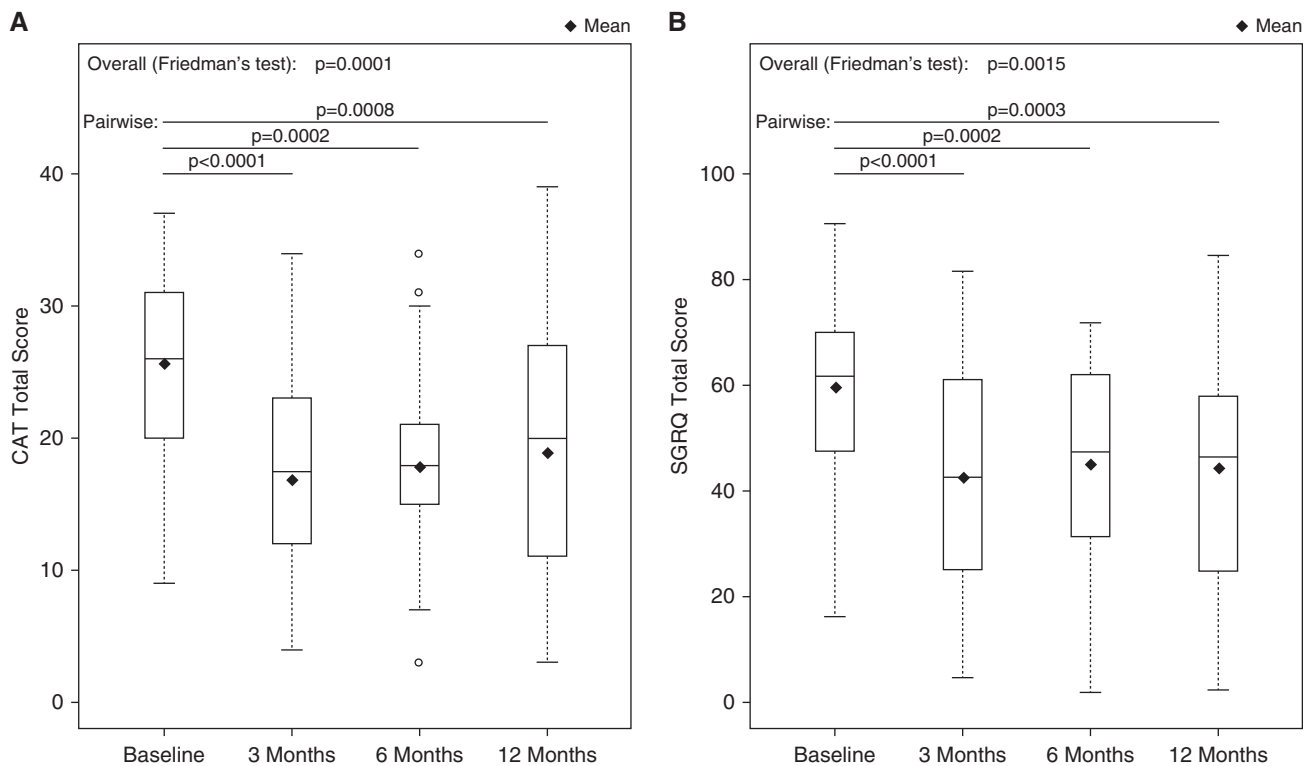
action have been demonstrated in patients with refractory asthma, in the presence of significant procedure- and device-related side effects after treatment (31). Bronchial thermoplasty, however, has not yet been studied in COPD.

More recently, metered cryospray therapy has been introduced to ablate airway mucosa in patients with CB. Five out of 11 patients scheduled to undergo surgery for lung cancer underwent this endoscopic approach, followed by lung resection and

assessments of airway histology at 2 weeks (32). Similar to findings in the present study, reepithelialization at the treatment site was observed in that report. However, because of the lack of published safety, histology, and outcome data beyond 2 weeks, it is not possible to draw further conclusions or otherwise compare these current technologies.

With any new interventional technique, however, careful patient selection

is one of the most important considerations. Patients were selected for this study using a high CB symptom threshold, as determined by the first two items of the CAT instrument (cough and phlegm or mucus). Although there is no agreed-on method for staging patients with CB, several definitions have been used (27, 33), and higher scores on the first two CAT items have been correlated with worse quality-of-life scores, lower FEV<sub>1</sub> and FVC, worse computed tomography-derived airway parameters,



**Figure 4.** Quality-of-life outcomes. The 3-, 6-, and 12-month time points are in relation to the second treatment procedure. Box plots indicate minimum, first-quartile, median (solid horizontal line), third-quartile, and maximum values. Diamonds indicate mean values. (A) Total CAT score. (B) Total SGRQ score. CAT = Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test; SGRQ = St. George’s Respiratory Questionnaire.

and more frequent COPD-related hospitalizations (33). In our study, the final protocol versions did not require a COPD diagnosis based on pulmonary function tests. Patients with preserved lung function were allowed if they met other study criteria, including the CB symptom thresholds. During the enrollment phase, we identified a significant number of patients suffering from significant CB symptoms who had relatively normal lung function ( $FEV_1/FVC$  ratio  $\geq 0.7$ ) and were thus deemed to be good candidates for bronchial rheoplasty. This is consistent with recent studies that have shown that smokers and former smokers with chronic respiratory symptoms of chronic mucus hypersecretion, cough, and dyspnea, but relatively normal spirometry, constitute a significant proportion of clinical consultations (13, 34) and that these individuals may have early stages of COPD not yet evidenced by airflow limitation (35), representing a significant unmet clinical need. Çolak and colleagues (13) also showed that chronic respiratory symptoms are associated with respiratory hospitalizations and death in individuals with normal spirometry.

As an initial safety and feasibility study, this study had limitations that included a small sample size and lack of a control group. Although the observed changes in airway histology and the observed findings in CAT and SGRQ scores suggest a

treatment effect warranting further investigation, we cannot rule out the potential influence of an intervention or placebo effect on patient-reported outcomes. In a randomized controlled trial of targeted lung denervation in patients with moderate-to-severe COPD, mean changes in SGRQ of  $-3.8$  and  $-2.5$  points at 6 and 12 months were observed, respectively, in the group of patients who underwent sham bronchoscopy (36). Similar results have been reported in other blinded studies evaluating endoscopic interventions in COPD, with changes in CAT and SGRQ data with bronchoscopy alone in the range between 0 and  $-3.7$  points (37, 38). Additional limitations of the current study are that the goblet cell hyperplasia scoring was performed by a single pathologist and that the semiquantitative scale has not been validated. Furthermore, given the sample size of the current study, we were not able to calculate an intrarater variability of the histological reads. A randomly selected subset of 20 of the 54 samples were, however, regraded by the pathologist in a blinded fashion, resulting in a similarly statistically significant reduction of the goblet cell hyperplasia score ( $P=0.0013$ , data not shown). That said, and though no standardized scoring system has been developed for assessing changes in airway biopsy samples in CB, a similar 4-point scale was employed by Gordon and colleagues (39) when assessing goblet cell hyperplasia in biopsy samples collected

from asthma patients treated with bronchial thermoplasty. Moreover, previous reports have shown that goblet cell density—a comparable measure to the one used in our study—in endobronchial biopsy samples correlated well with smoking history (3, 27) and was better at discriminating mucosal pathology than mucin-volume density (27). Other established markers of submucosal gland hypertrophy, such as the Reid Index, failed to show any differences between those with CB and those without (40, 41) and were therefore not used. Finally, it is not known whether a bilateral treatment during a single procedure would potentially decrease the total risk of procedure-related events by reducing the number of airway interventions.

In summary, this study provides the first clinical evidence of the feasibility, safety, and initial outcomes of bronchial rheoplasty in symptomatic patients with CB. ■

**Author disclosures** are available with the text of this article at [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org).

**Acknowledgment:** The authors thank Gala Therapeutics for providing support for this study, including data analysis and administrative and logistical support in coordinating the study across the study sites. They thank Paul VanderLaan, M.D., Ph.D., (Boston, Massachusetts) for performing pathological evaluation and grading of the airway biopsy samples.

## References

- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Eur Respir J* 2017;49:1700214.
- Verra F, Escudier E, Lebargy F, Bernaudin JF, De Crémoux H, Bignon J. Ciliary abnormalities in bronchial epithelium of smokers, ex-smokers, and nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:630–634.
- Saetta M, Turato G, Baraldo S, Zanin A, Braccioni F, Mapp CE, *et al.* Goblet cell hyperplasia and epithelial inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1016–1021.
- Innes AL, Woodruff PG, Ferrando RE, Donnelly S, Dolganov GM, Lazarus SC, *et al.* Epithelial mucin stores are increased in the large airways of smokers with airflow obstruction. *Chest* 2006;130:1102–1108.
- Vestbo J, Prescott E, Lange P; Copenhagen City Heart Study Group. Association of chronic mucus hypersecretion with  $FEV_1$  decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530–1535.
- Pelkonen M, Notkola IL, Nissinen A, Tukiainen H, Koskela H. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. *Chest* 2006;130:1129–1137.
- Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009;64:894–900.
- Burjel PR. Chronic cough and sputum production: a clinical COPD phenotype? *Eur Respir J* 2012;40:4–6.
- Kim V, Davey A, Comellas AP, Han MK, Washko G, Martinez CH, *et al.*; COPDGene Investigators. Clinical and computed tomographic predictors of chronic bronchitis in COPD: a cross sectional analysis of the COPDGene study. *Respir Res* 2014;15:52.
- Kim V, Zhao H, Boriek AM, Anzueto A, Soler X, Bhatt SP, *et al.*; COPDGene Investigators. Persistent and newly developed chronic bronchitis are associated with worse outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1016–1025.
- Lahousse L, Seys LJM, Joos GF, Franco OH, Stricker BH, Brusselle GG. Epidemiology and impact of chronic bronchitis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2017;50:1602470.
- Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:228–237.

13. Çolak Y, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P, Afzal S. Prognostic significance of chronic respiratory symptoms in individuals with normal spirometry. *Eur Respir J* 2019;54:1900734.
14. Lindberg A, Eriksson B, Larsson LG, Rönmark E, Sandström T, Lundbäck B. Seven-year cumulative incidence of COPD in an age-stratified general population sample. *Chest* 2006;129:879–885.
15. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Antó JM, Künzli N, *et al.* Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:32–39.
16. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3–10.
17. Baye J. Roflumilast (daliresp): a novel phosphodiesterase-4 inhibitor for the treatment of severe chronic obstructive pulmonary disease. *P&T* 2012;37:149–161.
18. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, Anzueto A, *et al.* Effect of roflumilast and inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta_2$ -agonist on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (RE(2)SPOND): a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:559–567.
19. Valipour A, Ing A, Williamson J, Saghait T, Steinfert D, Irving L, *et al.* Late breaking abstract - first-in-human results of bronchial rheoplasty: an endobronchial treatment for chronic bronchitis (CB) [abstract]. *Eur Respir J* 2018;52:OA2162.
20. Valipour A, Ing A, Williamson JP, Saghait T, Irving L, Steinfert D, *et al.* First-in-human results of bronchial rheoplasty: an endobronchial treatment for chronic bronchitis (CB) [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:A7037.
21. Valipour A, Ing A, Williamson J, Saghait T, Steinfert D, Irving L, *et al.* Late breaking abstract - bronchial rheoplasty for treatment of chronic bronchitis: 6 month results from a prospective multi-center study [abstract]. *Eur Respir J* 2019;54:RCT448.
22. Kon SS, Canavan JL, Jones SE, Nolan CM, Clark AL, Dickson MJ, *et al.* Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. *Lancet Respir Med* 2014;2:195–203.
23. Jones PW. St. George's respiratory questionnaire: MCID. *COPD* 2005; 2:75–79.
24. Hollander M, Wolfe DA. Nonparametric statistical methods, 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 1999.
25. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carré P, Perez T, *et al.*; Initiatives Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) Scientific Committee. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009;135:975–982.
26. Wells JM, Arenberg DA, Barjaktarevic I, Bhatt SP, Bowler RP, Christenson SA, *et al.* Safety and tolerability of comprehensive research bronchoscopy in chronic obstructive pulmonary disease: results from the SPIROMICS bronchoscopy substudy. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16:439–446.
27. Kim V, Oros M, Durra H, Kelsen S, Aksoy M, Cornwell WD, *et al.* Chronic bronchitis and current smoking are associated with more goblet cells in moderate to severe COPD and smokers without airflow obstruction. *PLoS One* 2015;10:e0116108.
28. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009;6:59–63.
29. Coxson HO, Leipsic J, Parraga G, Sin DD. Using pulmonary imaging to move chronic obstructive pulmonary disease beyond FEV<sub>1</sub>. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:135–144.
30. Jetmalani K, Thamrin C, Farah CS, Bertolin A, Chapman DG, Berend N, *et al.* Peripheral airway dysfunction and relationship with symptoms in smokers with preserved spirometry. *Respirology* 2018;23: 512–518.
31. D'Anci KE, Lynch MP, Leas BF, Apter AJ, Bryant-Stephens T, Kaczmarek JL, *et al.*; ECRI Institute. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in management of asthma. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2017. AHRQ Publication No. 18-EHC003-EF.
32. Slebos DJ, Breen D, Coad J, Klooster K, Hartman J, Browning R, *et al.* Safety and histological effect of liquid nitrogen metered spray cryotherapy in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196: 1351–1352.
33. Lim JU, Lee JH, Kim TH, Lee JS, Lee SD, Oh YM, *et al.* Alternative definitions of chronic bronchitis and their correlation with CT parameters. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:1893–1899.
34. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, *et al.*; SPIROMICS Research Group. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med* 2016;374:1811–1821.
35. Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, Wilson KC, Agustí A, Criner GJ, *et al.*; ATS/ERS Task Force for COPD Research. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD. *Eur Respir J* 2015;45:879–905.
36. Slebos DJ, Shah PL, Herth FJF, Pison C, Schumann C, Hübner RH, *et al.*; AIRFLOW-2 Study Group. Safety and adverse events after targeted lung denervation for symptomatic moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (AIRFLOW): a multicenter randomized controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200:1477–1486.
37. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD, *et al.* Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1066–1073.
38. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, Cetti E, Voelker K, Levine B, *et al.*; EASE trial study group. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011;378: 997–1005.
39. Gordon IO, Husain AN, Charbeneau J, Krishnan JA, Hogarth DK. Endobronchial biopsy: a guide for asthma therapy selection in the era of bronchial thermoplasty. *J Asthma* 2013;50:634–641.
40. Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Reassessment of inflammation of airways in chronic bronchitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:1235–1239.
41. Nagai A, West WW, Thurlbeck WM. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing trial: pathology studies. II. Correlation between morphologic findings, clinical findings, and evidence of expiratory air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:946–953.



# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis

Mit Beschluss vom 18. März 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

- Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e; eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen. In dieser Informationsübermittlung hat das einreichende Krankenhaus die nachfolgend aufgeführte, derzeit noch laufende randomisiert kontrollierte Studie benannt:

- Clinical Study of the RheOx Bronchial Rheoplasty System in Treating the Symptoms of Chronic Bronchitis (RheSolve)<sup>1</sup>.

Der G-BA prüft derzeit, ob diese Studie grundsätzlich geeignet ist, den Nutzen der beratungsgegenständlichen Methode auf einem für die spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau bewerten zu können. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 28. April 2021.

---

<sup>1</sup> Gala Therapeutics. Clinical Study of the RheOx Bronchial Rheoplasty System in Treating the Symptoms of Chronic Bronchitis (RheSolve) [online]. 2021 [Zugriff: 22.02.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04677465>.

# Fragebogen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

## **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Hersteller: Gala Therapeutics, Inc.

# Fragebogen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

Studienlage	
<p>1. Sind Ihnen neben der oben genannten Studie weitere laufende Studien zur Anwendung der Irreversiblen Elektroporation bei Patientinnen oder Patienten mit chronischer Bronchitis bekannt?</p>	<p>Gala Therapeutics ist das einzige Unternehmen, das klinische Studien am Menschen durchführt, bei denen die Behandlung mit gepulsten elektrischen Feldern (über eine Form der irreversiblen Elektroporation) in den unteren Atemwegen von Patienten mit chronischer Bronchitis eingesetzt wird.</p> <p>Es gibt 2 weitere laufende Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• RheOx-Registrierungsstudie in Europa (NCT04182841)</li><li>• Gala Early Feasibility Study zu RheOx, in den USA (NCT03631472)</li></ul>
<p>2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse der RheSolve-Studie keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?</p>	<p>Nein. Die RheSolve-Studie ist eine gut konzipierte, randomisierte, multizentrische, länderübergreifende, scheinkontrollierte, doppelblinde klinische Studie, die die Patienten über 2 Jahre nach der Behandlung verfolgt. Die Studie umfasst eine große Anzahl relevanter klinischer Endpunkte, darunter patient-reported outcomes, objektive und gesundheitsökonomische Outcome-Maße. Der primäre Endpunkt (Veränderung des CAT-Scores nach 6 Monaten) wird den klinischen Nachweis für die Wirkung von RheOx bezogen auf die Symptome der Patienten liefern. Dieser wird auch nach 12 Monaten als sekundärer Endpunkt und zusätzlich zur Vollständigkeit nach 24 Monaten gemessen. Weitere sekundäre Endpunkte sind zusätzliche Fragebögen zur Symptombewertung (SGRQ und CASA-Q) über 12 Monate, die den primären Endpunkt über mehrere Messinstrumente hinweg bestätigen sollen. Die Studie umfasst mehrere objektive Messgrößen zur Wirksamkeit wie die Analyse von Atemwegsbiopsien und die histologische Quantifizierung von Becherzellen (zur Beurteilung des Wirkmechanismus), die Häufigkeit von Husten mit einem tragbaren</p>

# Fragebogen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

	<p>Hustenmonitor nach 6 und 12 Monaten, Veränderungen des Atemwegsvolumens mit hochauflösenden CT-Scans nach 6 Monaten und die tabellarische Erfassung der Exazerbationsraten nach 1 Jahr. Darüber hinaus beinhaltet die Studie einen strengen Sicherheitsüberwachungsplan und ein unabhängiges Data Safety Monitoring Board (DSMB), das für die Überwachung der kumulativen Sicherheitsdaten verantwortlich ist, die während des Studienverlaufs gesammelt werden.</p>
<b>Erkrankung / Indikationsstellung</b>	
<p>3. Inwiefern stellt die einzuschließende Population der RheSolve-Studie aus ihrer Sicht eine geeignete Population dar, um den Nutzen der Irreversiblen Elektroporation belegen zu können?</p>	<p>Die in der Studie anvisierte Patientenpopulation stellt eine geeignete Population dar, um den Nutzen der Ablation mittels gepulster elektrischer Felder zu bewerten. Die Patientenpopulation, die in die RheSolve-Studie eingeschlossen wird, ist gut beschrieben und stellt eine Population dar, für die es derzeit keine guten Behandlungsmöglichkeiten gibt. Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist weltweit ein großes Problem der öffentlichen Gesundheit. Zu den vorherrschenden Subtypen der COPD gehören das Emphysem und die chronische Bronchitis (CB). CB ist definiert als chronischer Husten und Sputumproduktion über 3 Monate pro Jahr in 2 aufeinanderfolgenden Jahren. Die Pathophysiologie der CB ist eine chronische Entzündung der Atemwege, die zu einer Überproduktion und Hypersekretion von Mukus zusammen mit einer beeinträchtigten mukoziliären Clearance führt (Verra 2019; Saetta 2000; Innes 2006). Infolgedessen berichten Patienten mit CB über Symptome wie anhaltenden Husten, Schleimproduktion und/oder Kurzatmigkeit. Die Einschlusskriterien der Studie sind sorgfältig gestaltet, um sicherzustellen, dass Patienten mit CB (im Gegensatz zu anderen</p>

# Fragebogen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

	<p>Ursachen für Husten) identifiziert werden und dies die eindeutige Population ist, um den Nutzen der irreversiblen Elektroporation zu evaluieren, wenn sie in den Atemwegen zur Verbesserung der Symptome von CB eingesetzt wird.</p>
<p>4. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Anwendung der Irreversiblen Elektroporation zur Behandlung der chronischen Bronchitis?</p>	<p>Das Verfahren ist für erwachsene Patienten mit COPD mit spirometrischer Atemwegsobstruktion und mittelschwerer bis schwerer chronischer Bronchitis vorgesehen, die durch übermäßige Schleimproduktion und Husten gekennzeichnet ist, bei denen andere Ursachen für den Husten ausgeschlossen wurden und die auf eine leitliniengerechte medizinische Therapie nicht ausreichend angesprochen haben. CB tritt häufig bei Rauchern und ehemaligen Rauchern auf - diese Anamnese kann genutzt werden, um CB-Patienten zu identifizieren und möglicherweise andere Ursachen für chronischen Husten auszuschließen.</p> <p>Um Patienten für das Verfahren in der realen klinischen Praxis zu identifizieren, kann die CB-Symptomlast und -spezifität mit Hilfe von Symptomerhebungen (z. B. dem CAT) bestimmt werden. Signifikante CB-Symptome können in einem weiten Bereich der Atemwegsobstruktion vorhanden sein. Die Atemwegsobstruktion wird mit Hilfe von routinemäßigen Lungenfunktionstests bestimmt. Das Kriterium für die Erwägung einer Behandlung mit diesem Verfahren ist ein post-bronchodilatatorischer <math>FEV_1</math> %predicted von <math>\geq 30\%</math> mit einem <math>FEV_1/FVC</math>-Verhältnis von <math>&lt; 0,7</math>.</p> <p>Patienten mit einem dominanten Emphysem-Phänotyp profitieren möglicherweise nicht so stark wie Patienten mit einem dominanten CB-Phänotyp, da das Verfahren auf die Atemwege und nicht auf Veränderungen des Lungenparenchyms abzielt, was das Emphysem definiert. Das</p>

# Fragebogen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

	prozentuale Emphysem wird mittels CT-Scan-Densitometrie bestimmt.
5. Welche Kontraindikationen sprechen aus Ihrer Sicht gegen die Anwendung der Methode?	<p>Patienten mit implantierbaren metallischen Geräten, wie z. B. implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren oder Herzschrittmachern, sollten nicht mit diesem Verfahren behandelt werden, zumindest bis weitere Informationen darüber vorliegen, ob die während des Verfahrens abgegebene Energie diese Geräte in irgendeiner Weise beeinflussen könnte. Aus Vorsicht schließen wir auch Patienten mit einer Krankheitsgeschichte von ventrikulären Tachyarrhythmien, signifikanten atrialen Tachyarrhythmien oder einem Herzblock aus. In der bisherigen klinischen Erfahrung mit RheOx wurden keine Arrhythmien durch die Energieabgabe induziert. Es sollte erwähnt werden, dass die Ablation mittels gepulster elektrischer Felder derzeit zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen durch Herzablation eingesetzt wird. Es befinden sich mehrere Technologien für kardiale Indikationen in der Entwicklung und ein System ist bereits für die Behandlung von Vorhofflimmern CE-gekennzeichnet.</p> <p>Vorsicht ist auch bei der Behandlung von Patienten mit Atemwegsstenosen, Klappen oder Coils geboten.</p>
<b>Nutzen der Methode</b>	
6. Bitte benennen Sie die Behandlungsziele der Irreversiblen Elektroporation zur Behandlung der chronischen Bronchitis in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen (z. B. Morbidität, Lebensqualität).	Das Ziel der bronchialen Rheoplastie ist es, nicht-thermische gepulste elektrische Felder an das Epithel der Atemwege abzugeben, um die übermäßige Belastung durch schleimproduzierende Zellen und Entzündungen zu reduzieren und dadurch eine normale, gesunde Epithelregeneration zu ermöglichen. Es wird erwartet, dass dies die Schleimproduktion reduziert, was wiederum die Hustenhäufigkeit verringert

# Fragebogen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

	<p>und sich in einer verbesserten Lebensqualität für Patienten mit CB niederschlägt. Das Verfahren soll die Symptome von CB verbessern. Dieses Verfahren kann auch die Häufigkeit und/oder Dauer von COPD-Exazerbationen reduzieren.</p>
<p>7. Welche Erhebungsinstrumente halten Sie bzgl. der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet?</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses.</p> <p>Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Die relevantesten, anerkanntesten und am weitesten verbreiteten Fragebögen zur Beurteilung von patient-reported outcomes in dieser Patientenpopulation sind der COPD Assessment Test (CAT) und der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Beides sind validierte Instrumente zur Bewertung von Symptomen, die in COPD-Studien und in der klinischen Praxis eingesetzt werden. Ein weiteres Erhebungsinstrument, das bei chronischer Bronchitis validiert wurde, ist der Cough and Sputum Assessment Questionnaire (CASA-Q). Die RheSolve-Studie verwendet alle drei dieser Instrumente.</p> <p>Der CAT ist das in der klinischen Praxis am häufigsten verwendete Instrument für Patienten mit COPD und chronischer Bronchitis. Es handelt sich um einen kurzen Fragebogen, der aus 8 Items besteht, die jeweils vom Patienten auf einer Skala von 0 bis 5 bewertet werden, mit einem Gesamtscore der von 0-40 reicht. Die minimally clinically important difference (MCID) liegt bei einer Veränderung von 2 Punkten (Kon 2014; Mullerova 2020). Das Instrument hat gute diskriminante Eigenschaften und ist für die Patienten einfach auszufüllen, was in großen, multizentrischen klinischen Studien wichtig ist. Die ersten beiden Fragen des CAT-Instruments beziehen sich direkt auf die Hustenhäufigkeit und die Schleimproduktion, so dass dieses Instrument die Bewertung der primären chronischen Bronchitis-Symptome</p>

# Fragebogen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

	<p>ermöglicht, auf die RheOx einwirken soll. (Mullerova 2020)</p> <p>Der SGRQ ist ebenfalls ein validierter, atemwegsspezifischer Lebensqualitätsfragebogen, der zur Messung des Gesundheitszustands bei Patienten mit COPD oder Asthma entwickelt wurde (Jones 1992). Der SGRQ wurde häufig als Outcome-Maß in COPD-Studien verwendet (Glaab 2010). Mehrere Studien haben chronische Bronchitis-Symptome (Husten und Sputum) mit schlechteren SGRQ-Scores in Verbindung gebracht (Glaab 2010; Doll 2003). Der SGRQ ist länger und komplexer für die Patienten auszufüllen und ist schwieriger zu analysieren als der CAT. Die MCID für den SGRQ liegt bei einer Veränderung von 4 Punkten (Jones 2015).</p> <p>Der CASA-Q ist ein Fragebogen zur Lebensqualität, der entwickelt wurde, um Husten- und Auswurfsymptome und deren Auswirkungen auf Patienten mit chronischer Bronchitis zu bewerten. Der CASA-Q bewertet Husten und Auswurf anhand ihrer Häufigkeit, ihres Schweregrads und ihrer Auswirkungen auf die täglichen Aktivitäten. Er wurde als Reaktion auf den fehlenden Fokus auf die Auswirkungen von Husten und Sputum in anderen atmungsbezogenen QoL-Instrumenten entwickelt, und um die Entwicklung von Therapien für CB zu unterstützen. Er wurde in einer CB-Population validiert (Crawford 2008). Einzelne Domänen-Scores (Hustenhäufigkeit, Hustenschwere) sind ebenfalls validiert worden. Der CASA-Q enthält 4 Domänen anstelle eines Gesamtscores. Es wurde keine MCID für den CASA-Q ermittelt.</p>
8. Welche Vorteile und welche Risiken sehen Sie bzgl. der Irreversiblen	Die bronchiale Rheoplastie ist ein minimalinvasives Verfahren, das auf



# Fragebogen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

<p>Elektroporation zur Behandlung der chronischen Bronchitis?</p> <p>Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>verschiedene Endeffektoren abzielt, die der CB-Phänotyp mit sich bringt, wie z. B. die schleimproduzierenden Zellen im Epithel der Atemwege. Es gibt kein anderes Medikament oder Gerät, das diesen klinischen Bedarf bei Patienten mit chronischer Bronchitis direkt anspricht. Die Energie mittels gepulster elektrischer Felder verursacht keine thermische Verletzung der Atemwege. Dies ist aus mehreren Gründen wichtig, unter anderem wegen der geringeren Komplikationen nach dem Eingriff. Die Hauptrisiken, die mit dem Verfahren verbunden sind, treten in der ca. 30-tägigen Erholungsphase nach der Intervention auf und sind im Wesentlichen die gleichen wie bei einer diagnostischen Standard-Bronchoskopie. Zu diesen Risiken gehören Halsschmerzen, eine im Allgemeinen leichte Hämoptyse und gelegentliche leichte Exazerbationen während der Untersuchung. Zum Vergleich: Eine Analyse der SPIROMICS-Studie zeigte eine 12%ige Rate an behandlungsbedürftigen respiratorischen Komplikationen nach einer rein diagnostischen Bronchoskopie, die bei COPD-Patienten durchgeführt wurde (Wells 2019).</p>
<b>Medizinische Notwendigkeit</b>	
<p>9. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der Irreversiblen Elektroporation zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit chronischer Bronchitis ein?</p>	<p>Patienten mit CB sind derzeit eine unterversorgte Population und ein Phänotyp innerhalb des COPD-Spektrums. Für sie gibt es keine medizinischen, chirurgischen oder gerätebasierten Behandlungsoptionen, die sich direkt auf ihren Husten oder ihre Schleimhypersekretion beziehen. Das Hauptziel der irreversiblen Elektroporation bei Patienten mit chronischer Bronchitis ist es, die übermäßige Anzahl der schleimproduzierenden Zellen in den Atemwegen zu reduzieren und die</p>

# Fragebogen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

	<p>Symptome zu verbessern. Da die CB-Symptomlast über einen weiten Bereich von Atemwegsobstruktionsgraden vorhanden ist, haben viele Patienten trotz ihrer extrem schlechten Lebensqualität noch keine signifikante Atemwegsobstruktion. Daher werden CB-Patienten typischerweise erst dann von großen tertiären Versorgungszentren gesehen, wenn sich ihr Zustand deutlich verschlechtert hat und/oder sie ein schweres Emphysem entwickelt haben. Das RheOx-Verfahren könnte eine Behandlungsoption bieten, die etwas früher im Betreuungskontinuum eingeführt werden kann und dazu beitragen könnte, ein weiteres Fortschreiten der COPD zu verhindern.</p>
<b>Voraussetzungen für die Anwendung der Methode</b>	
<p>10. Wie erfolgt die sachgerechte Durchführung der Irreversiblen Elektroporation, beispielsweise mit Blick auf die technischen Eigenschaften, die Qualifikation der Anwender und den Behandlungsablauf?</p>	<p>Der Eingriff wird von einem kompetenten Bronchoskopiker unter Vollnarkose oder tiefer Sedierung durchgeführt. Der Bronchoskopiker leitet die Bronchoskopie gemäß dem Behandlungsstandard ein. Das Bronchoskop wird zunächst zu den Segmenten des Unterlappens navigiert und der RheOx-Katheter wird in den Arbeitskanal des therapeutischen Bronchoskops eingeführt. Anschließend wird der RheOx-Katheter über das distale Ende des Bronchoskops hinaus verlängert und der erste Zielbereich mit dem Katheter durchgängig gemacht. Die Elektrode am Ende des Katheters wird expandiert, um einen guten Kontakt mit den Atemwegswänden zu gewährleisten, und das Fußpedal wird vom Bronchoskopiker betätigt, wodurch für ca. 5-10 Sekunden gepulste elektrische Feldenergie an das Gewebe abgegeben wird. Der Katheter wird dann zusammengeklappt und nach proximal bewegt, wobei eine leichte Überlappung mit der vorherigen</p>

# Fragebogen

	<p>Aktivierung sichergestellt wird, um ein kontinuierliches Behandlungsmuster zu schaffen, und die nächste Aktivierung wird abgegeben. Dieser Vorgang wird so lange wiederholt, bis alle zugänglichen Segmente und Teilsegmente behandelt wurden. Die Kontaktlänge der Elektrode ist direkt vom Durchmesser der Atemwege abhängig, daher wird die Anzahl der Gesamtaktivierungen durch die Anatomie des Patienten (d. h. Länge und Umfang der Atemwege) bestimmt. Typischerweise werden etwa 40-60 Aktivierungen in jeder Lunge durchgeführt.</p>
<b>Sonstige Aspekte</b>	
<p>11. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.</p>	<p>Die Unterfinanzierung des neuen Verfahrens ist offensichtlich: In der relevanten DRG E02D übersteigen die Kosten des Verfahrens die Standardabweichung der DRG. Der NUB-Status 1 wurde vom InEK nicht gewährt, daher kann ein NUB-Entgelt nicht verhandelt werden. Es ist unklar, wie eine Erprobungsstudie bei deutlicher Unterfinanzierung durchgeführt werden kann. Eine Klärung dieses Sachverhalts vor Beginn einer Studie ist dringend notwendig.</p>

# Opportunity to make initial assessments



## on consultations of the Federal Joint Committee on a Guideline for testing: Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis

In a decision dated March 18, 2021, the Federal Joint Committee (G-BA) determined as the result of an evaluation procedure pursuant to Section 137h (1) Sentence 4 of the Fifth Book of the German Social Code (SGB V) that for the method

-Irreversible elektroporation in chronic bronchitis.

neither the benefit nor the harmfulness or ineffectiveness is to be regarded as proven.

For a method according to Section 137h (1) Sentence 4 Number 3 SGB V, the G-BA decides on a guideline for testing according to Section 137e within six months after the resolution according to Paragraph 1 Sentence 4; there is no examination of the potential of the method. Therefore, with the aforementioned resolution, the G-BA has simultaneously initiated a consultation procedure on a guideline for testing according to § 137e SGB V for the method in question. The decision and the supporting reasons are published on the website of the G-BA.

The evaluation procedure according to Section 137h (1) Sentence 4 SGB V was based on the information and documents submitted by a hospital with the information submission according to Section 137h (1) Sentence 1 SGB V. The hospital submitted the following information in the information submission. In this information submission, the submitting hospital named the currently ongoing randomized controlled trial listed below:

- Clinical Study of the RheOx Bronchial Rheoplasty System in Treating the Symptoms of Chronic Bronchitis (RheSolve) <sup>1</sup>.

The G-BA is currently examining whether this study is fundamentally suitable for assessing the benefit of the method under discussion at a level of knowledge that is sufficiently reliable for the subsequent decision on the guideline. If this can be affirmed, a trial study initiated by the G-BA would no longer be necessary.

In accordance with Chapter 2, Section 6 of the G-BA's Rules of Procedure, you will be given the opportunity to submit an initial assessment of the announced subject of discussion. Please use the following questionnaire to submit your assessment.

Please substantiate your statements in each case by citing sources using the attached bibliography (see attachment). Please enclose copies of the publications, if possible.

We ask you to send the questionnaire as a Word document and all other documents as PDF documents by e-mail to [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de). The deadline for submitting your assessment is April 28, 2021.

---

<sup>1</sup> Gala Therapeutics. Clinical Study of the RheOx Bronchial Rheoplasty System in Treating the Symptoms of Chronic Bronchitis (RheSolve) [online]. 2021 [Zugriff: 22.02.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04677465>.

# Questionnaire



By submitting your assessment, you agree that it may be reproduced, even in part, in a report of the G-BA, which will be prepared at the end of the consultation on each topic and made available to the public via the Internet.

## **Function of the assessor**

Please indicate in which capacity you are making this assessment (e.g., association, institution, manufacturer, healthcare provider, private individual).

Manufacturer: Gala Therapeutics, Inc.

# Questionnaire



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

Study situation	
<p>1. In addition to the above study, are you aware of any other ongoing studies on the use of irreversible electroporation in patients with chronic bronchitis?</p>	<p>Gala Therapeutics is the only company conducting human clinical studies utilizing pulsed electric field treatment (via a form of irreversible electroporation) in the lower airways of patients with chronic bronchitis.</p> <p>There are 2 other studies ongoing:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RheOx Registry Study in Europe (NCT04182841)</li> <li>• Gala Early Feasibility Study of RheOx, in the US (NCT03631472)</li> </ul>
<p>2. Are you aware of any reasons why the availability of the results of the RheSolve study would not allow the G-BA to make a conclusive assessment of the benefit of the method?</p>	<p>No. The RheSolve study is a well-designed, randomized, multicentre, multi-country, sham-controlled, double blind clinical trial that follows patients for 2 years after treatment. The study includes a large number of relevant clinical endpoints, including patient-reported outcomes, objective measures and health-economic outcome measures. The primary endpoint (change in CAT score to 6 months) will provide clinical evidence of the impact of RheOx on patient symptoms. This will also be measured through 12 months as a secondary endpoint and 24 months for completeness as an additional outcome. Other secondary endpoints include additional symptom scoring surveys (SGRQ and CASA-Q) through 12 months, which should corroborate the primary endpoint across several instruments. The study includes several <i>objective</i> efficacy measures such as airway biopsy analysis and histological quantification of goblet cells (assessing the mechanism of action) cough frequency using a wearable cough monitor at 6 and 12 months, changes in airway volume using high resolution CT scans at 6 months, and tabulation of exacerbation rates through 1 year. In addition, the study includes a rigorous safety surveillance plan and an independent data safety monitoring board (DSMB) responsible for monitoring the cumulative safety data collected during the study progress.</p>
Disease / indication	
<p>3. In your opinion, to what extent does the population to be included in the RheSolve study represent an appropriate population to be</p>	<p>The patient population targeted in the study represents an appropriate population for assessing the benefit of the pulsed field ablation therapy. The patient population being included in the RheSolve study is well described and is a population for which there currently</p>

# Questionnaire



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

<p>able to prove the benefit of irreversible electroporation?</p>	<p>are no good treatment options available. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major worldwide public health problem. The predominant subtypes of COPD include emphysema and chronic bronchitis (CB). CB is defined as chronic cough and sputum production for 3 months per year for 2 consecutive years. The pathophysiology of CB is chronic inflammation of the respiratory tract, leading to overproduction and hypersecretion of mucus along with impaired mucociliary clearance (Verra 2019; Saetta 2000; Innes 2006). As a result, patients with CB report symptoms such as persistent cough, production of phlegm, and/or shortness of breath. The study entry criteria are carefully designed to ensure that patients with CB (as opposed to other causes of cough) are identified and this is clearly the population necessary to evaluate the benefits of irreversible electroporation when used in the airway to improve the symptoms of CB.</p>
<p>4. What criteria are used to determine the indication for the use of irreversible electroporation in the treatment of chronic bronchitis?</p>	<p>This therapy is intended for adult patients with COPD, having spirometric airflow obstruction, and moderate to severe chronic bronchitis, which is characterized by excessive phlegm production and cough, where other causes of cough have been ruled out and who have not responded adequately to guideline-directed medical therapy. CB is common in smokers and former smokers – this history may be used to identify CB patients and potentially rule out other causes of chronic cough.</p> <p>To identify patients for this therapy in real-world clinical practice, CB symptom burden and specificity can be determined using symptom surveys (e.g. the CAT). Significant CB symptoms may be present across a wide range of airflow obstruction. Airflow obstruction is determined using routine pulmonary function testing and the criteria for considering treatment with this therapy is a post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> %predicted of <math>\geq 30\%</math> with an FEV<sub>1</sub>/FVC ratio of <math>&lt; 0.7</math>.</p> <p>Patients with a more dominant emphysema phenotype may not improve as much as those patients with a dominant CB phenotype since the therapy is directed at the airways as opposed to changes in the lung parenchyma, which is what defines emphysema.</p>

# Questionnaire



	Percent emphysema is determined CT scan densitometry.
5. In your opinion, what contraindications speak against the use of the method?	<p>Patients with implantable metallic devices such as implantable cardioverter defibrillators or pacemakers, should not be treated with this method, at least until further information is available on whether the energy delivered during the procedure might affect these devices in some way. Out of an abundance of caution, we also exclude patients with a history of ventricular tachyarrhythmias, significant atrial tachyarrhythmias or history of heart block. In the clinical experience thus far with RheOx, there have been no arrhythmias induced by the energy delivery, and it is worth noting that pulsed electric field ablation therapy is currently being used to treat cardiac arrhythmias via cardiac ablation. There are several technologies in development for cardiac indications and one system is already CE marked for treatment of atrial fibrillation.</p> <p>Caution should also be taken in treating patients with airway stents, valves or coils.</p>
<b>Benefit of the method</b>	
6. Please state the treatment goals of Irreversible Electroporation for the treatment of chronic bronchitis in terms of patient-relevant outcomes (e.g., morbidity, quality of life).	<p>The goal of the bronchial rheoplasty procedure is to deliver non-thermal pulsed electric fields to the airway epithelium so as to reduce the excess burden of mucus producing cells and inflammation thereby allowing normal, healthy epithelial regeneration to occur. This is expected to reduce phlegm production, which in turn is expected to reduce cough frequency and translate into improved quality of life for patients with CB. The procedure is intended to improve the symptoms of CB. This procedure may also reduce the frequency and/or duration of COPD exacerbations.</p>
7. Which survey instruments do you consider suitable for the endpoints morbidity and quality of life?  Regarding the survey instruments, please describe the minimum clinical difference to assess treatment outcome.	<p>The most relevant, accepted and widely used survey instruments for assessing patient-reported outcomes in this patient population are the COPD Assessment Test (CAT) and the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). These are both validated symptom scoring instruments used in COPD studies and clinical practice. Another survey instrument that has been validated in chronic bronchitis is the Cough and Sputum Assessment Questionnaire (CASA-Q). The RheSolve study includes all three of these instruments.</p>



# Questionnaire



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

<p>If possible, please support your statements with appropriate studies.</p>	<p>The CAT is the most widely used instrument in clinical practice for patients with COPD and chronic bronchitis. It is a short questionnaire consisting of 8 items, each scored by the patient on a scale of 0 to 5, for total score ranging from 0-40. The minimally clinically important difference (MCID) is a change of 2 points (Kon 2014; Mullerova 2020). The instrument has good discriminant properties and is simple for patients to complete, which is important in large, multi-center clinical trials. The first 2 questions on the CAT instrument are directly related to cough frequency and phlegm production, so this instrument allows for assessment of the primary chronic bronchitis symptoms that RheOx is intended to impact. (Mullerova 2020)</p> <p>The SGRQ is also a validated, respiratory-specific quality of life questionnaire developed to measure health status in patients with COPD or asthma (Jones 1992). The SGRQ has been used extensively as an outcome measure in COPD trials (Glaab 2010) and several studies have associated chronic bronchitis symptoms (cough and sputum) with worse SGRQ scores (Glaab 2010; Doll 2003). The SGRQ is longer and more complex for patients to complete and is more complex to analyse than the CAT. The MCID for the SGRQ is a change of 4 points (Jones 2015).</p> <p>The CASA-Q is a quality-of-life questionnaire designed to assess cough and sputum symptoms and their impact on patients with chronic bronchitis. The CASA-Q evaluates cough and sputum based on their frequency, severity, and impact on daily activities. It was developed in response to the lack of focus on cough and sputum impact in other respiratory-related QoL instruments, and to aid the development of therapies for CB. It has been validated in a CB population (Crawford 2008). Individual domain scores (cough frequency, cough severity) have also been validated. The CASA-Q contains 4 domains rather than a total score. No MCID has been established for the CASA-Q.</p>
<p>8. What advantages and what risks do you see with regard to irreversible electroporation for the</p>	<p>Bronchial Rheoplasty is a minimally invasive procedure that targets various end-effectors that produce the CB phenotype such as the mucus-producing cells in the airway epithelium. There is no other drug or device</p>

# Questionnaire



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

<p>treatment of chronic bronchitis?</p> <p>If possible, please support your statements with appropriate studies.</p>	<p>that directly addresses this clinical need for patients with chronic bronchitis. Pulsed electric field energy also does not cause thermal injury to the airway. This is important for several reasons including fewer post-procedure complications. The main risks associated with the procedure occur in the approximately 30-day post-procedure recovery timeframe following the procedure and are essentially the same as those associated with a standard diagnostic bronchoscopy. These risks include sore throat, generally mild haemoptysis and occasional mild exacerbations during the. For context, an analysis of the SPIROMICS trial demonstrated a 12% rate of respiratory complications requiring treatment following research bronchoscopy alone, performed in COPD patients (Wells 2019).</p>
<p><b>Medical necessity</b></p>	
<p>9. How do you assess the relevance of the use of irreversible electroporation for the treatment of patients with chronic bronchitis?</p>	<p>Patients with CB are currently an underserved population and phenotype within the COPD spectrum. There are no medical, surgical, or device-based treatment options available to them which directly address their cough or mucus hypersecretion. The main objective of irreversible electroporation in patients with chronic bronchitis is to reduce the over-abundance of mucus producing cells in the airways and to improve symptoms. Further, since CB symptom burden is present across a wide range of airflow obstruction levels, many patients do not yet have significant airflow obstruction despite their extremely poor quality of life. Thus, CB patients are not typically seen by major tertiary care centres until their condition has deteriorated significantly and/or they have developed severe emphysema. The RheOx therapy may offer a treatment option that can be introduced somewhat earlier in the care continuum and may help to prevent further COPD disease progression.</p>
<p><b>Prerequisites for the application of the method</b></p>	
<p>10. How is irreversible electroporation carried out properly, for example with regard to the technical properties, the qualification</p>	<p>The procedure is performed by a competent bronchoscopist under general anaesthesia or deep sedation. The bronchoscopist initiates bronchoscopy per standard of care. The bronchoscope is initially navigated to the segments of the lower lobe, and the RheOx catheter is inserted into the working channel of</p>

# Questionnaire



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

<p>of the operators and the treatment procedure?</p>	<p>the therapeutic bronchoscope. The RheOx catheter is then extended beyond the distal end of the bronchoscope, and the first target airway is cannulated with the catheter. The electrode at the end of the catheter is expanded, ensuring good contact with the airway walls, and the foot pedal is depressed by the bronchoscopist, delivering pulsed electric field energy to the tissue for approximately 5-10 sec. The catheter is then collapsed and moved proximally, ensuring a slight overlap with the previous activation to create a continuous treatment pattern, and the next activation is delivered. This process is repeated until all accessible segments and sub-segments have been treated. The contact length of the electrode is directly dependent on the diameter of the airway, thus the number of total activations is determined by patient anatomy (i.e. the length and circumference of the airways). Typically, about 40-60 activations are performed in each lung.</p>
<b>Other aspects</b>	
<p>11. If applicable, please identify any aspects not addressed in the above questions that you would like to comment on.</p>	<p>The underfunding of the new treatment is obvious: In the relevant DRG E02D the costs of this treatment exceed the standard deviation of that DRG. NUB Status 1 is not granted by the InEK, therefore a NUB payment cannot be negotiated. How can a study in Germany be conducted with significantly underfunding?</p>

# Questionnaire



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## References

Verra F, Escudier E, Lebargy F, Bernaudin JF, De Crémoux H, Bignon J. Ciliary abnormalities in bronchial epithelium of smokers, ex-smokers, and nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:630–4.

Saetta M, Turato G, Baraldo S, Zanin A, Braccioni F, Mapp CE, Maestrelli P, Cavallese G, Papi A, Fabbri LM. Goblet cell hyperplasia and epithelial inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(3 Pt 1):1016-21.

Innes AL, Woodruff PG, Ferrando RE, Donnelly S, Dolganov GM, Lazarus SC, Fahy JV. Epithelial mucin stores are increased in the large airways of smokers with airflow obstruction. *Chest.* 2006;130(4):1102-8.

Kon SS, Canavan JL, Jones SE, Nolan CM, Clark AL, Dickson MJ, Haselden BM, Polkey MI, Man WD. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. *Lancet Respir Med* 2014; 2(3): 195-204.

Mullerova H, Dransfield M, Thomashow B, et. al. Clinical Development and Research Applications of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(9):1058-67.

Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P: A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992, 145:1321-1327.

Glaab, T, C Vogelmeier, and R Buhl, 2010, Outcome Measures in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Strengths and Limitations, *Respir Res*, 11:79.

Doll H1, Duprat-Lomon I, Ammerman E, Sagnier PP. Validity of the St George's respiratory questionnaire at acute exacerbation of chronic bronchitis: comparison with the Nottingham health profile. *Qual Life Res.* 2003 Mar;12(2):117-32.

Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD* 2015; 2(1):75-79.

Crawford B, Monz B, Hohlfeld J, Roche N, Rubin B, Magnussen H et al. Development and validation of a cough and sputum assessment questionnaire. *Respiratory Medicine* 2008; 102(11):1545-1555.

Wells JM, Arenberg DA, Barjaktarevic I, Bhatt SP, Bowler RP, Christenson SA, Couper DJ, Dransfield MT, Han MK, Hoffman EA, Kaner RJ, Kim V, Kleerup E, Martinez FJ, Moore WC, O'Beirne SL, Paine R 3rd, Putha N, Raman SM, Barr RG, Rennard SI, Woodruff PG, Curtis JL. Safety and Tolerability of Comprehensive Research Bronchoscopy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Results from the SPIROMICS Bronchoscopy Substudy. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(4):439-446.

## Literaturliste

Einschätzung zum Thema „Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis“

Literaturliste [Gala Therapeutics, Inc.]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Verra F, Escudier E, Lebargy F, Bernaudin JF, De Crémoux H, Bignon J.
	TI:	Ciliary abnormalities in bronchial epithelium of smokers, ex-smokers, and nonsmokers.
	SO:	Am J Respir Crit Care Med. 1995;151:630-4.
2	AU:	Saetta M, Turato G, Baraldo S, Zanin A, Braccioni F, Mapp CE, Maestrelli P, Cavallese G, Papi A, Fabbri LM.
	TI:	Goblet cell hyperplasia and epithelial inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation.
	SO:	Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(3 Pt 1):1016-21.
3	AU:	Innes AL, Woodruff PG, Ferrando RE, Donnelly S, Dolganov GM, Lazarus SC, Fahy JV
	TI:	Epithelial mucin stores are increased in the large airways of smokers with airflow obstruction.
	SO:	Chest. 2006;130(4):1102-8.
4	AU:	Kon SS, Canavan JL, Jones SE, Nolan CM, Clark AL, Dickson MJ, Haselden BM, Polkey MI, Man WD.
	TI:	Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis.
	SO:	Lancet Respir Med 2014; 2(3): 195-204.
5	AU:	Mullerova H, Dransfield M, Thomashow B, et. al
	TI:	Clinical Development and Research Applications of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test.
	SO:	Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(9):1058-67.
6	AU:	Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P
	TI:	A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire.
	SO:	Am Rev Respir Dis 1992, 145:1321-1327.
7	AU:	Glaab, T, C Vogelmeier, and R Buhl
	TI:	Outcome Measures in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Strengths and Limitations.
	SO:	Respir Res, 2010, 11:79.
8	AU:	Doll H1, Duprat-Lomon I, Ammerman E, Sagnier PP.
	TI:	Validity of the St George's respiratory questionnaire at acute exacerbation of chronic bronchitis: comparison with the Nottingham health profile.
	SO:	Qual Life Res. 2003 Mar;12(2):117-32.
9	AU:	Jones PW.
	TI:	St. George's Respiratory Questionnaire

	SO:	MCID. COPD 2015; 2(1):75-79
10	AU:	Crawford B, Monz B, Hohlfeld J, Roche N, Rubin B, Magnussen H et al.
	TI:	Development and validation of a cough and sputum assessment questionnaire.
	SO:	Respiratory Medicine 2008; 102(11):1545-1555.
11	AU:	Wells JM, Arenberg DA, Barjaktarevic I, Bhatt SP, Bowler RP, Christenson SA, Couper DJ, Dransfield MT, Han MK, Hoffman EA, Kaner RJ, Kim V, Kleerup E, Martinez FJ, Moore WC, O'Beirne SL, Paine R 3rd, Putcha N, Raman SM, Barr RG, Rennard SI, Woodruff PG, Curtis JL.
	TI:	Safety and Tolerability of Comprehensive Research Bronchoscopy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Results from the SPIROMICS Bronchoscopy Substudy.
	SO:	Ann Am Thorac Soc. 2019;16(4):439-446.



available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: [www.elsevier.com/locate/rmed](http://www.elsevier.com/locate/rmed)



## Development and validation of a cough and sputum assessment questionnaire

Bruce Crawford<sup>a,\*</sup>, Brigitta Monz<sup>b</sup>, Jens Hohlfeld<sup>c</sup>, Nicolas Roche<sup>d</sup>,  
Bruce Rubin<sup>e</sup>, Helgo Magnussen<sup>f</sup>, Chad Nivens<sup>g</sup>, Mo Ghafouri<sup>g</sup>,  
Jeff McDonald<sup>a</sup>, Kay Tetzlaff<sup>g,h</sup>

<sup>a</sup> Mapi Values, 15 Court Square, Suite 620, Boston, MA 02108, USA

<sup>b</sup> Boehringer Ingelheim GmbH, Binger Straße 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Germany

<sup>c</sup> Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine, Department of Clinical Airway Research, Nikolai-Fuchs-Strasse 1, D-30625 Hannover, Germany

<sup>d</sup> Respiratory and Intensive Care Medicine, Hôtel-Dieu Hospital, Paris Descartes University, AP-HP, France

<sup>e</sup> Wake Forest University School of Medicine, Department of Pediatrics, Winston-Salem, NC 27104, USA

<sup>f</sup> Center for Pneumology and Thoracic Surgery, Pulmonary Research Institute, Hospital Grosshansdorf, Woehrendamm 80, D-22927 Grosshansdorf, Germany

<sup>g</sup> Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc., 900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877, USA

<sup>h</sup> Medical Clinic, Department of Sports Medicine, University of Tuebingen, Silcherstrasse 5, 72076 Tuebingen, Germany

Received 25 January 2008; accepted 15 June 2008

Available online 27 July 2008

### KEYWORDS

COPD;  
Chronic bronchitis;  
PRO;  
Cough;  
Sputum;  
Self-reported

### Summary

Although cough and sputum production may impact patients' well being and functioning in COPD and chronic bronchitis, there is no validated instrument for cough and sputum symptoms and their impact on patients' daily activities. To fill that gap, we developed and validated a specific, multilingual Cough and Sputum Assessment Questionnaire (CASA-Q) that evaluates clinical symptoms and their impact on patients with COPD or chronic bronchitis.

In a three-country validation study ( $n = 671$ ), there was adequate internal consistency (Cronbach's alphas, 0.80–0.91) and test–retest reliability (correlation coefficients  $> 0.70$ ) for the CASA-Q. The cough impact and sputum impact domains correlated with the SGRQ impact domain and SGRQ total score, as did the cough impact domain with the SF-36 social functioning domain. The cough symptom and sputum symptom domains correlated with sputum wet weight ( $p < 0.05$ ;  $r = -0.56$ ), but not with cough recordings. The mean CASA-Q cough symptom and sputum symptom domain scores indicated responsiveness towards both worse and improved symptoms, whereas the impact domains scored already in the upper third of the scale range, indicating the need for further improvement of its properties. Differences

\* Corresponding author. Tel.: +1 617 720 0001; fax: +1 617 720 0004.  
E-mail address: [bruce.crawford@mapivalues.com](mailto:bruce.crawford@mapivalues.com) (B. Crawford).

in the CASA-Q domain scores by smoking status (current vs. former smokers) were highest for cough symptoms and lowest for sputum impact. These data indicate that the CASA-Q may be a useful measure of cough and sputum production, and their impact in patients with COPD and/or chronic bronchitis. Further validation will need to assess the responsiveness of the CASA-Q to changes in symptoms.

© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## Introduction

Airway mucus hypersecretion is a phenotype associated with several chronic inflammatory airway diseases, e.g., asthma and chronic bronchitis. The term "chronic bronchitis" originated from a clinical diagnosis usually defined by cough and sputum production on most days during three consecutive months for more than two successive years.<sup>1</sup> According to the current nomenclature used for chronic obstructive airway diseases, chronic obstructive bronchitis is subsumed under the disease entity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which also includes emphysema.<sup>2</sup> COPD is characterized by airflow limitation that is not fully reversible, and is usually progressive. Sputum expectoration has been found to correlate with the decline in lung function in patients with COPD,<sup>3</sup> and a recent study indicated that the presence of cough and phlegm might identify subjects with a high risk of COPD.<sup>4</sup>

Cough and sputum production may be important contributors to patients' impaired well being and functioning in patients with COPD and chronic bronchitis. These symptoms and their impacts are therefore compelling outcomes to investigate from a patient perspective. Currently, there is no instrument that comprehensively measures cough and sputum symptoms and their impact on everyday life, specifically in this patient population. Several instruments have been developed to assess cough, including the Leicester Cough Questionnaire (LCQ), the Breathlessness, Cough and Sputum Scale (BCSS), the Cough-Specific Quality of Life Questionnaire (CQLQ), the Chronic Bronchitis Symptoms Assessment Scale (CBSAS), and the Chronic Cough Impact Questionnaire (CCIQ). The LCQ was developed for patients with chronic cough, however, it is unknown if any COPD patients were included in the development and therefore, it is not known if this questionnaire would be applicable to a COPD population.<sup>5</sup> Additionally, the LCQ focuses on three domains (physical, psychological and social), and not on sputum production or its impact. The BCSS was developed for COPD patients to track the severity of respiratory symptoms.<sup>6</sup> This three-item questionnaire was well developed, but asks solely about the frequency of cough rather than its impact making it less desirable if the goal is to assess both. The CQLQ was developed for patients with chronic cough, but lacked patient input during the development of the instrument.<sup>7</sup> The demographics of patients during the validation process included mostly post-nasal drip syndrome (81%) and gastro-esophageal reflux disease (72%), with less than 6% of the sample having chronic bronchitis. The CBSAS is well developed and validated, but is primarily focused on severity of cough and associated symptoms, such as shortness of breath, and lacks an adequate assessment of sputum and its impact.<sup>8</sup> The CCIQ was developed for patients with

chronic cough, primarily focusing on post-nasal drip syndrome and gastro-esophageal reflux disease.<sup>9</sup> Given the lack of focus on cough and sputum impact, the aforementioned questionnaires were not appropriate for use in trials assessing cough and sputum production in patients with COPD or chronic bronchitis.

This study set out to develop and validate a specific Cough and Sputum Assessment Questionnaire for patients with chronic (obstructive) bronchitis, especially in accordance with the relevant guidelines set forth by regulatory agencies.<sup>10,11</sup> These guidelines define a Patient-Reported Outcome (PRO) as the "measurement of any aspect of a patient's health status that comes directly from the patient (i.e., without the interpretation of the patient's responses by a physician or anyone else)".<sup>11</sup> In order for an instrument to be considered well developed, the new guidelines have specified several key points. The development of the instrument must include patient involvement to assist in developing the concepts to be measured or, as the guidelines infer, the question generation process would be incomplete. A wide range of patients should be included in the development of a questionnaire to ensure a representative sample and variations in population characteristics. Following the development of the questions, it is important to review these questions with patients to ensure their clarity and relevance. A questionnaire is not considered valid until the statistical properties have been tested. The new guidelines direct researchers on the validation steps to ensure the measurement properties are adequate for use in clinical trials. Regulatory agencies want to be sure the questionnaire reliably measures the concepts it was designed to measure. It should be noted, however, that the statistical testing of the questionnaire should guide the development and not dictate which items remain in the questionnaire. Relevance to the patient and clinical importance should always be considered. Following these guidelines, we aimed to develop the questionnaire simultaneously in several languages from diverse geographical regions to ensure maximal cultural applicability.

## Methods

### Development phase

#### Conceptual framework

Literature and Patient-Reported Outcome (PRO) questionnaire reviews were conducted to assess the impact of cough and sputum on patients' lives and identify/appraise existing instruments. The data indicated that existing questionnaires did not satisfy all criteria (i.e., they were nonspecific for patients with COPD and chronic bronchitis, and/or had no patient involvement in questionnaire development). Thus, we developed a new PRO



questionnaire by drafting a conceptual model to capture relevant elements in assessing of cough and sputum in patients with COPD and chronic bronchitis.

The aim was to develop the questionnaire in seven languages (French, German, Spanish for Spain and United States (US); Japanese and English for US and United Kingdom (UK)) in five countries (see below) for diverse geographical regions (Europe, Japan and US). The conceptual model was reviewed by a panel of clinicians from these countries, to ensure the clinical relevance and content of the questionnaire, and preclude potential cultural bias.

#### Initial patient interviews and expert review

Following the development of the conceptual framework, patients in all five countries encompassing seven languages were recruited ( $n = 41$ ). The selection criteria included: history of chronic bronchitis (i.e., daily sputum production for at least three months in two consecutive years); over 40 years of age; stable symptoms within four weeks prior to study entry (i.e., amount and color of daily sputum unchanged); and history of at least five pack-years of smoking. Exclusion criteria included: concurrent respiratory diseases (e.g., history of asthma, atopy, allergic rhinitis, cystic fibrosis, clinical diagnosis of bronchiectasis, and thoracotomy with pulmonary resection); significant cardiac or respiratory disease (e.g., active tuberculosis, bronchial cancer, and cardiac failure); hepatic or renal failure; and acute exacerbation or acute infection within four weeks before study entry. Patients signed informed written consent approved by the respective institutional review boards (IRBs) and Independent Ethics Committees. Using a semi-structured interview guide, trained interviewers conducted face-to-face interviews in Germany and Spain ( $n = 5$  each), France (6), Japan (10), and the US (15). Written transcripts from taped interviews and verbatim subject comments were then analyzed. The identified concepts and selected quotes were summarized for item generation in the cough and sputum questionnaire, which was then developed simultaneously in US English, French, German, Japanese and Spanish by controlled simultaneous development (items developed in each language yielded preliminary, draft questionnaires that were conceptually equivalent across all languages). Draft questionnaires were generated in five languages and provided to the same clinical experts who assisted in the conceptual framework development. All reviews were conducted in their respective native languages to ensure the clinical relevance and importance of the questionnaires' concepts. Expert review and commentary were utilized to amend the questionnaire. The questionnaire was then adapted to UK English and US Spanish from the US English and Spain Spanish versions, respectively.

#### Cognitive debriefing and questionnaire amendment

For cognitive debriefing of the draft questionnaires, trained interviewers conducted face-to-face interviews using a structured interview guide with another set of 40 patients in France, Germany, UK, Spain and Japan ( $n = 5$  each); Spanish-speaking patients in the US (5), and English-speaking patients in the US (10). The purpose was to ensure: (1) the relevance of concepts covered by the draft questionnaire, (2) the comprehensiveness/understandability of the questionnaire itself, and (3) the applicability/

acceptability of each items. Following systematic analyses of the interview transcripts, final changes were implemented, and the version for the initial validation was produced in seven languages.

#### Validation phase

##### Patients

After relevant IRB and Independent Ethics Committee approval, an initial cross-sectional validation study was conducted in Germany, France and the US with the respective language versions of the CASA-Q (US English for US only). After written informed consent, subjects were enrolled into four groups: (1) healthy subjects, (2) COPD (GOLD Stages 2–4) without sputum expectoration in the past four weeks, (3) COPD (GOLD Stages 2–4) who expectorated at least a tablespoon of sputum/day for the past four weeks, and (4) chronic bronchitis without obstruction who expectorated at least a tablespoon of sputum/day for the past four weeks. Inclusion/exclusion criteria mirrored that of the development phase (see above).

##### Other subjective measures

Other measures were co-administered during validation, e.g., the Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey (SF-36), St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), and the Medical Research Council Dyspnea Scale (MRC-Dyspnea Scale). The SF-36 is a generic health-related quality of life instrument,<sup>12</sup> consisting of eight domains (e.g., physical functioning, role-physical, bodily pain, general health, vitality, social functioning, role-emotional, and mental health), with each generating a transformed score of 0–100 (0, worst; 100, best).<sup>13</sup> Two summary scores can also be calculated. The SGRQ measures the impact of lung disease on health-related quality of life and well being, and responses to its 50 items can be aggregated into both overall and three sub-scores for symptoms, activity, and impact. Responses are weighted and scored from 0 to 100 (0, worst; 100, best). The SGRQ is reported to be valid and reliable in COPD patients.<sup>14,15</sup> The MRC-Dyspnea Scale consists of five grades of breathlessness (grade 1: not troubled by breathlessness except on strenuous exertion, grade 2: short of breath when hurrying on the level or walking up a slight hill, grade 3: walk slower than people of the same age on the level because of breathlessness, grade 4: stop for breath after walking about 100 yards on the level, and grade 5: too breathless to leave the house or breathless after undressing).<sup>16</sup> The MRC was primarily used as a clinical assessment as it was not expected to be highly correlated with the CASA-Q.

A subset of patients ( $n = 172$ ) from all three countries completed the CASA-Q for test–retest reliability one week later. They also completed the Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) scale and a daily symptom diary for the intervening week of the first and second visits. The PGI-I assesses symptom change since a previous visit on a scale ranging from 1 (very much better) to 7 (very much worse).

##### Objective measures

A subset of patients with COPD or chronic bronchitis in the US underwent 24-h cough monitoring with an ambulatory cardiorespiratory monitoring system (LifeShirt<sup>®</sup>,

VivoMetrics, Ventura, CA). The system incorporates a unidirectional contact microphone and respiratory inductance plethysmography for the recording of respiratory and abdominal movements.<sup>17</sup> Furthermore, these patients collected spontaneous 24-h sputum specimen on two separate occasions. Sputum was collected at home in a sterile sealed container and brought in on wet ice. Patients swallowed saliva and then expectorated all secretions they were able to. Sputum was visually separated from saliva and stored in separate aliquots of 150  $\mu$ l in dehydration-protected O-ring containers. All specimens were stored at  $-70^{\circ}\text{C}$  until sent to the lab for analysis of wet and dry weight.

### Validation analyses

A series of analyses assessed the measurement properties of the CASA-Q, and its validity and reliability. Other goals included assessing the need for item reduction and generating a scoring algorithm. Item reduction might be necessary due to missing data or limited use of response options indicating that an item is irrelevant or difficult to answer. Multitrait analyses<sup>18,19</sup> investigated the questionnaire's domain structure and grouping of items into their hypothesized domain. Also, item convergent validity was analyzed, i.e., the correlation between each item and its hypothesized domain (Pearson's Correlation Coefficients should be  $>0.40$ ).<sup>18</sup> Item discriminant validity compares the Pearson's Correlation Coefficient between each item and its hypothesized domain, and to all other domains; items should correlate higher with their hypothesized domain than with others.<sup>20</sup> Reliability was assessed by measuring internal consistency using Cronbach's alpha coefficient for each domain. Cronbach's alpha coefficient should be  $>0.70$ .<sup>20</sup> Test-retest reliability was assessed by analyzing the CASA-Q responses collected one week apart in stable subjects, defined as those who responded "no change" on the PGI-I after one week; and additionally in a sensitivity analysis those responding "no change," "a little better," or "a little worse". The recommended threshold for an acceptable correlation is an Intraclass correlation (ICC) of  $>0.70$  (Shrout-Fleiss reliability single score statistic).<sup>21</sup> Concurrent validity was measured by correlating the CASA-Q domain and SF-36/SGRQ scores. This criterion was achieved if a significant ( $p < 0.05$ ) correlation coefficient of  $0.40$ – $0.70$  was observed between a CASA-Q domain score and concurrent measure (higher correlations indicate redundancy and are undesirable). Pre-specified analyses based on the similarities of underlying concepts included: (1) correlations between the SF-36 social functioning domain and the CASA-Q impact domains; and (2) the SGRQ domains and the CASA-Q domains. For clinical validity, Spearman's correlation coefficients were calculated between the CASA-Q domain scores and clinical measures for cough frequency and sputum production. Known-groups' differences (e.g., discriminant properties) for CASA-Q domain scores for the four subject groups were investigated by comparing the CASA-Q mean domain scores. It is expected that healthy subjects would demonstrate better scores than the other groups. In addition, patients without sputum production should have higher scores (i.e., less symptoms, less impact) on the sputum domains.

## Results

### Development phase

The conceptual model assumed that patients could distinguish between cough and sputum, but that these symptoms may be linked (i.e., cough to expel sputum). For both symptoms investigated, two concepts were identified that measure complementary aspects, namely the description of the symptom and its impact on daily functioning. There were other items that arose from the interviews (e.g., fear, seasonal cough), however, as they were not related to the symptom or impact, they were not included in the draft questionnaire. After item generation, the questionnaire consisted of 34 items which were derived from patient statements from each country, several of which were redundant but were included to clarify preference for wording. Following cognitive debriefing and clinical expert review as described in the *Methods* section, the questionnaire consisted of 25 items in the four domains of the conceptual model: the cough symptom domain (three items), the cough impact domain (12 items), the sputum symptom domain (three items), and the sputum impact domain (seven items). The development process yielded seven language versions that should be equally applicable to patients with chronic (obstructive) bronchitis in the countries included in the development. The recall period of the questionnaire is the "last 7 days". This recall period was selected because of the chronic nature of chronic bronchitis and COPD and the fact that important impacts do not happen on a daily basis but will likely be covered within one week. The response continuum was evaluated on 16 of the 34 original items to evaluate patient preference and ease of responses, resulting in response options that range from "never" to "always" or from "not at all" to "a lot/extremely" as applicable; each type using five categories. The questionnaire has one page of simple instructions and is paper-based.

### Validation phase

#### Subject characteristics

A total of 671 subjects were recruited into the psychometric validation study. A detailed patient flow chart can be found in Fig. 1. Subjects' disposition by subgroup is detailed in Table 1. Disease duration was between 9 and 10 years in the three patient groups, with smoking history longest in the two COPD groups. The vast majority of the healthy subjects had MRC grade 1, whereas two-third of the COPD patients had grades 2 and 3.

#### Item reduction

The percent of missing responses on the individual items ranged from 0.0% to 2.1%, which did not indicate items should be deleted based on the missingness criterion. Several items concerning cough symptoms (hurting ones throat or chest, headaches, tired after coughing) had each at least 25% of subjects responding with the lowest response category (i.e., floor effect). Another item about cough impact (avoid going to public places) also had a large floor effect (at least 64% of subjects). The corresponding

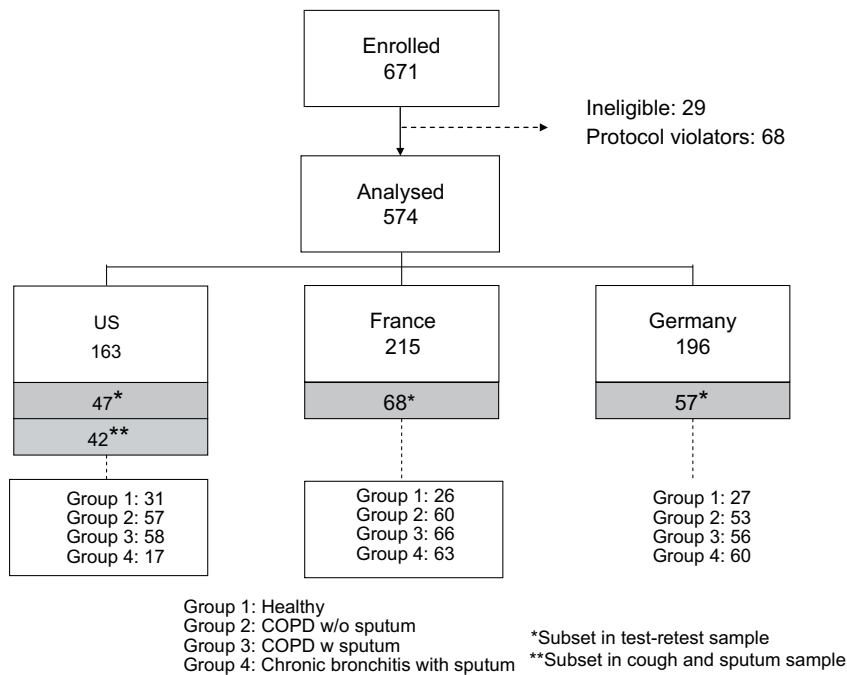


Figure 1 CASA-Q validation study: subject flow chart.

sputum item had a similar response pattern (at least 57% scored with lowest category). It was decided to retain these two items despite large floor effects as they represent a major impact on the patient’s life, but is not likely to be realized unless the patient is in a severe state. This would extend the continuum of impact being covered as well as accounting for patients’ discussions around the importance of these items. Due to the clinical importance of knowing the patient is avoiding activities due to their coughing and sputum expectoration, these items will be further tested,

but are subject to removal if they do not perform adequately. In finalizing the CASA-Q item reduction process, it was decided to remove items with a pronounced floor effect, or high item–item correlations as this would indicate items are not capturing unique aspects of cough and/or sputum symptoms and impact. It was decided that three items from the cough symptom domain would be therefore removed (hurting throat, hurting chest, headache). Another item from the cough symptom domain was removed (worried about coughing bouts) due to high

Table 1 CASA-Q validation study subject characteristics by subgroup

	Group 1: healthy	Group 2: COPD w/o sputum	Group 3: COPD with sputum	Group 4: chronic bronchitis
<i>n</i>	84	170	180	140
Age (mean years, SD)	51.3 (9.36)	66.1 (9.45)	65.1 (10.06)	57.0 (12.43)
Male/female ( <i>n</i> )	26/58	111/59	114/66	83/57
Smoking status ( <i>n</i> /%)				
Never smoker	46 (54.8)	—	—	—
Ex-smoker	38 (45.2)	128 (75.3)	105 (58.3)	56 (40.0)
Current smoker	—	42 (24.7)	75 (41.7)	84 (60.0)
Smoking (mean pack-years, SD)	4.4 (2.48)	49.6 (27.12)	50.0 (23.16)	35.2 (18.67)
Disease duration (mean years, SD)	—	9.5 (6.14)	10.2 (7.06)	8.5 (7.19)
Pre-bronchodilator FEV-1 (mean, in liters, SD)	3.1 (0.85)	1.3 (0.50)	1.3 (0.53)	2.9 (0.80)
Post-bronchodilator FEV-1 (mean, in liters, SD)	—	1.4 (0.52)	1.4 (0.55)	3.0 (0.82)
MRC grade ( <i>n</i> /%)				
Grade 1	66 (94.3)	35 (21.2)	29 (16.8)	77 (55.4)
Grade 2	2 (2.9)	54 (32.7)	61 (35.3)	43 (30.9)
Grade 3	1 (1.4)	56 (33.9)	56 (32.4)	15 (10.8)
Grade 4	1 (1.4)	18 (10.9)	25 (14.5)	4 (2.9)
Grade 5	—	2 (1.2)	2 (1.2)	—

**Table 2** Multitrait analysis of CASA-Q items: descriptive statistics and Pearson item–domain correlations corrected for overlap<sup>a</sup> (item reduced model)

Domain	Item description	Mean	SD	Pearson item–domain correlations				
				COUS	COUI	SPUS	SPUI	
Cough symptoms (COUS)	In morning	2.66	1.10	0.72	0.60	0.57	0.54	
	During the day	2.91	0.91	0.75	0.62	0.53	0.52	
	Coughing bouts	2.32	1.03	0.71	0.71 <sup>b</sup>	0.55	0.61	
Cough impact (COUI)	Tired after coughing	1.99	1.10	0.53	0.72	0.41	0.58	
	Shortness of breath due to cough	2.41	1.15	0.59	0.71	0.45	0.56	
	Annoyed by cough	2.48	1.27	0.69	0.70	0.54	0.65	
	Avoid going to public places	1.45	0.89	0.38	0.59	0.26	0.51	
	Usual activities interrupted	1.75	0.97	0.51	0.72	0.41	0.62	
	Conversations with others interrupted	2.03	0.94	0.58	0.71	0.45	0.62	
	Sleep interference	1.97	1.07	0.60	0.71	0.47	0.60	
	Bothering other people	2.20	1.20	0.61	0.76	0.50	0.68	
	Sputum symptoms (SPUS)	Thickness	2.49	1.11	0.56	0.48	0.74	0.65
		Frequency	2.95	1.20	0.61	0.46	0.67	0.65
Difficulty of bringing up		2.31	1.18	0.43	0.51	0.54	0.69 <sup>b</sup>	
Sputum impact (SPUI)	Difficulty to breathe	2.22	1.12	0.58	0.61	0.72 <sup>b</sup>	0.72	
	Annoyed by phlegm	2.34	1.27	0.59	0.64	0.71	0.75	
	Avoid going to public places	1.44	0.83	0.34	0.58	0.39	0.59	
	Usual activities interrupted	1.94	1.02	0.52	0.67	0.60	0.75	
	Interfere with ability to speak	1.85	0.95	0.47	0.58	0.57	0.71	
	Bothering other people	2.33	1.30	0.53	0.68	0.71	0.76	

<sup>a</sup> 'Healthy' subject group not included in analysis; correlation corrected for overlap (relevant item removed from its scale for correlation).

<sup>b</sup> Less than desirable item discriminant validity: item correlation with competing domain is significantly higher or comparable to designated domain.

correlation with an item in the cough impact domain (annoyed by coughing). One item in the sputum impact domain correlated highly with another item in this domain, which indicated redundancy (interruption of conversation; interference with ability to speak), and was therefore deleted. Therefore, after item reduction process the revised CASA-Q included 20 items; three per each symptom domain, and eight and six in the cough and sputum impact domains, respectively.

#### Country-related specificities

The distributions of responses on the remaining items were similar between countries (excluding the healthy subjects from the analysis population). Overall, German subjects tended to report cough and sputum symptoms and impact items as being slightly worse. For example, German subjects tended to report having more cough in the morning and during the day compared to subjects in the US or France. Subjects in Germany also reported being more annoyed by their cough (13.6% extremely annoyed) than subjects in the US (8.3%) or France (1.1%). Bringing up phlegm often or always was reported 46.2% in German subjects, whereas subjects in the US and France only reported this 32.6% and 25.2%, respectively. Similar response patterns were seen for difficulty breathing due

to phlegm (German subjects reporting often or always 22.5% of the time; US and France 9.1% and 10.8%, respectively). These differences are reflected in 28.5% of German subjects reporting being often or always annoyed by their phlegm. This number is higher than in US and France (18.2% and 15.8%, respectively).

#### Item convergent and discriminant validity

All cough items correlated higher with their assigned domain than any other domain except one cough item with a correlation coefficient of 0.71 for each cough domain, symptom and impact (Table 2). For the sputum domains, two items had higher or the same correlation coefficient for the complementary sputum domain. Given the face validity of the three identified items that did not correlate highest with their hypothesized domain, it was decided to leave the items within their respective domain. Overall, the domain structure of the CASA-Q was supported by this analysis. All items on the CASA-Q correlated with their respective domain at a 0.40-level or greater, indicating acceptable convergent validity.

#### Scoring algorithm

All items were rescored from 1–5 to 0–4, and then reverse scored such that better responses had higher scores. Within

each domain, items were summed and rescaled using the following algorithm: (sum rescored items)/(range of rescored item sum)  $\times$  100. This resulted in CASA-Q domain scores that range from 0 to 100, with higher scores associated with fewer symptoms/less impact due to cough or sputum.

#### Psychometric validation of the item-reduced CASA-Q

All domains had acceptable internal consistency reliability considering Cronbach's alphas ranging from 0.80 to 0.91 (Table 3). Test-retest reliability in "stable patients" demonstrated adequate performance as all correlations were above 0.70 (Table 4). Concurrent validity was measured calculating correlations of the CASA-Q domain scores with the SF-36 domain scores (pre-specified: correlation between SF-36 social functioning and CASA-Q impact domains) and the three SGRQ domain (pre-specified) and total scores (Tables 5a and 5b). All comparisons but one (CASA-Q cough symptoms vs. SGRQ activities) were statistically significant, however, only four comparisons met the pre-specified criteria, i.e., cough and sputum impact domains of the CASA-Q correlated  $>0.40$  with the SGRQ impact domain and the SGRQ total score. For all SGRQ domain correlations, the CASA-Q impact domains showed higher correlations with the SGRQ domains than the CASA-Q symptom domains. For the pre-specified correlation between the social functioning domain of the SF-36 and the CASA-Q impact domain, only cough impact but not sputum impact reached the  $>0.40$  threshold.

**Table 3** Multitrait analysis: CASA-Q internal consistency reliability coefficients (Cronbach's alpha), domain floor and ceiling effects, and domain success<sup>a</sup>

Domain	Cronbach's alpha <sup>b</sup>	Floor <sup>c</sup> (%)	Ceiling <sup>c</sup> (%)	Item-domain correlation significantly higher (%)
<i>Before item reduction</i>				
Cough symptoms	0.85	3.2	1.1	88.9
Cough impact	0.92	12.0	0.0	100.0
Sputum symptoms	0.80	13.3	0.4	88.9
Sputum impact	0.91	18.3	0.0	95.2
<i>After item reduction</i>				
Cough symptoms	0.85	3.2	1.1	100.0
Cough impact	0.91	13.3	0.0	100.0
Sputum symptoms	0.80	13.3	0.4	88.9
Sputum impact	0.89	19.5	0.0	94.4

<sup>a</sup> 'Healthy' subject group not included in analysis.

<sup>b</sup> Desired alpha  $> 0.70$ .

<sup>c</sup> Desired floor/ceiling effect  $< 20\%$ .

**Table 4** Test-retest reliability: intraclass correlations (ICCs) of CASA-Q domain scores in stable subjects (based on PGI-I)<sup>a</sup>

	Intraclass correlation (n = 118) PGI-I: "no change"	Intraclass correlation (n = 157) PGI-I: "no change" and "little worse/better"
Cough symptoms	0.77	0.74
Cough impact	0.88	0.84
Sputum symptoms	0.80	0.80
Sputum impact	0.82	0.80

<sup>a</sup> 'Healthy' subject group not included in analysis; Shrout-Fleiss reliability ICC.

#### Clinical validity

Clinical validity was investigated by correlating the CASA-Q domain scores to the clinical measures derived from sputum collections and cough recordings (Table 6). The correlation coefficients for cough recordings did not meet the pre-specified criteria of  $>0.40$ . Among the periods of the day analyzed, the highest correlations were seen in the morning (defined as 5–9 am). The cough and sputum symptom domains demonstrated all significant ( $p < 0.05$ ) correlations with the total sputum wet weight. The correlation was strongest for sputum symptoms ( $r = -0.5635$ ).

#### Discriminant properties

For the two patient groups with sputum, the cough and sputum symptom domains were approximately half of the maximum possible score (49–53), indicating possible responsiveness of the scores towards worse and improved symptoms. However, in both these groups, the impact domains for cough and sputum were between 64 and 74, indicating that in further validation steps, items with high floor effects should be scrutinized and will be candidates for deletion (Fig. 2). Among the patient groups, those with COPD without sputum systematically scored higher than COPD patients with sputum and those patients with chronic bronchitis. The healthy group scored for all domains between 94 and 99, close to the maximum ('normal') score of 100. Additionally, CASA-Q domain scores by smoking status were investigated using data from the three patient groups (Fig. 3). Differences between the mean scores were highest for the cough symptom domain and lowest for the sputum impact domain.

#### Domain structure

Inter-scale correlations yielded moderate to high correlations between the four CASA-Q domains (Table 7), ranging between 0.57 and 0.78; thus supporting the assumption of interrelationship between cough and sputum symptoms and their impact, but yet providing evidence for the need to assess them in separate domains. The two cough domains and the two sputum domains were each correlated among themselves above 0.70, as was the case for the two impact domains.

**Table 5a** Concurrent validity: correlations between CASA-Q and SGRQ domain scores ( $N = 490$ ) (item reduced model)<sup>a</sup>

SGRQ		CASA-Q			
		Cough symptoms	Cough impact	Sputum symptoms	Sputum impact
Symptoms	Correlation	-0.1701	-0.2283	-0.1964	-0.2810
	<i>P</i> -value	0.0003	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Impact	Correlation	-0.3157	<b>-0.5404</b>	-0.3363	<b>-0.4749</b>
	<i>P</i> -value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Activities	Correlation	-0.0422	-0.2705	-0.1148	-0.2176
	<i>P</i> -value	0.3768	<0.0001	0.0160	<0.0001
Total	Correlation	-0.2461	<b>-0.4912</b>	-0.2905	<b>-0.4303</b>
	<i>P</i> -value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Pre-specified correlations: SGRQ domain scores with CASA-Q domain scores.

<sup>a</sup> Desired correlation between 0.40 and 0.70. Correlations that met this criterion are in bold.

## Discussion

Following the principles set forth in new regulatory guidelines, the CASA-Q was developed to allow for a core set of cross-culturally relevant concepts to be included in the questionnaire. After being simultaneously developed in five countries and seven languages, the CASA-Q had 25 items assessing four hypothesized concepts (prior to psychometric validations): cough symptoms, cough impact, sputum symptoms, and sputum impact. It was then validated in three countries following the strict process recommended by current guidelines.

Establishing the psychometric properties of the CASA-Q is an essential part of the questionnaire's development. If such measures are to be a useful tool in both the clinical and research settings they must have good reliability and validity and be sensitive to change. The results reported here established the psychometric integrity of the newly developed patient self-reported measure for assessing

cough and sputum symptoms and impact. Establishing the construct and clinical validity, along with reliability, of an instrument in the targeted population is essential to declaring an instrument valid for use in trials or clinical practice.

The CASA-Q was validated using data from an independent study in three countries, allowing the evaluation of culturally biased questions. Initial item reduction removed five items due to high floor effects and item redundancy, resulting in a 20-item questionnaire for psychometric evaluation. Following the reduction of items to produce a shorter, more valid questionnaire, the remaining items were categorized into their respective scale based on their concept. These scales were evaluated with respect to their construct (how well the items fit together into a domain), reliability and validity.

The final set of items demonstrated adequate response distributions, however, some items remained skewed towards the lower end of the response continuum. Internal

**Table 5b** Concurrent validity: correlations between CASA-Q and SF-36 domain scores ( $N = 490$ ) (item reduced model)<sup>a</sup>

SF-36 domain		CASA-Q			
		Cough symptoms	Cough impact	Cough symptoms	Sputum impact
Physical functioning	Correlation	0.0143	0.2633	0.0780	0.2038
	<i>P</i> -value	0.7651	<0.0001	0.1024	<0.0001
Role limitations due to physical problems	Correlation	0.1336	0.3592	0.1985	0.3298
	<i>P</i> -value	0.0050	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Role limitations due to emotional health	Correlation	0.1699	0.3295	0.1848	0.3022
	<i>P</i> -value	0.0003	<0.0001	0.0001	<0.0001
Social functioning	Correlation	0.2132	<b>0.4166</b>	0.1973	0.3592
	<i>P</i> -value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Bodily pain	Correlation	0.1952	0.3197	0.2068	0.2963
	<i>P</i> -value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Mental health	Correlation	0.1737	0.3392	0.1976	0.3080
	<i>P</i> -value	0.0003	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Vitality	Correlation	0.1575	0.3470	0.2178	0.3015
	<i>P</i> -value	0.0009	<0.0001	<0.0001	<0.0001
General health	Correlation	0.1481	0.3150	0.2062	0.3206
	<i>P</i> -value	0.0018	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Pre-specified correlations: SF-36 social functioning to CASA-Q impact domains.

<sup>a</sup> Desired correlation between 0.4 and 0.7. Correlations that met this criterion are in bold.

**Table 6** Clinical validity: Spearman’s correlation coefficients for CASA-Q domain scores and sputum measures ( $n = 39$ ) and cough frequency measures during several time periods ( $n = 32$ ), respectively (item reduced model)

CASA-Q domain	Sputum wet weight	Sputum volume before mucous separation	Sputum volume after mucous separation	Cough morning <sup>a</sup>	Cough day <sup>b</sup>	Cough night <sup>c</sup>	Cough 24 h
Cough symptoms	<b>-0.4683</b>	-0.3184	-0.2703	-0.2408	-0.0618	-0.2165	-0.1416
Cough impact	-0.3020	-0.2489	-0.2672	-0.2743	-0.1010	-0.1939	-0.1654
Sputum symptoms	<b>-0.5635</b>	-0.1666	-0.2843	-0.2136	-0.0440	-0.1425	-0.0751
Sputum impact	-0.3800	-0.2890	-0.1884	-0.1952	-0.0421	-0.1233	-0.1032

Pre-specified desired correlation: >0.40. Correlations that met this criterion are in bold.

<sup>a</sup> Morning: 5 am–9 am.

<sup>b</sup> Day: 9 am–22 pm.

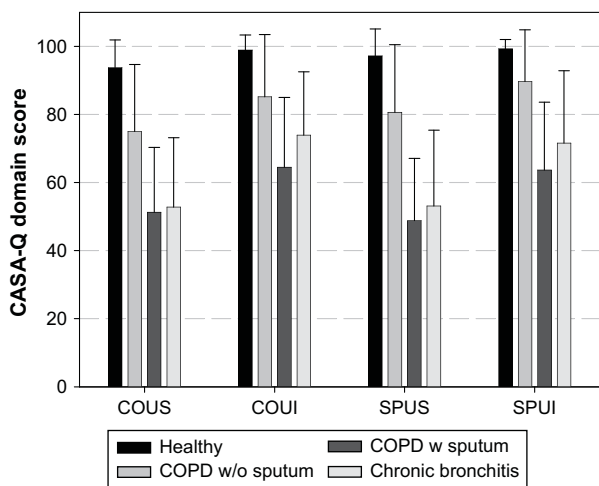
<sup>c</sup> Night: 22 pm–5 am.

consistency reliability coefficients were  $\geq 0.80$  for each domain, exceeding the recommended threshold of 0.70 for an acceptable domain. Additionally, items correlated more highly with their own domain than with other domains for most items and all items correlated with their own domain  $\geq 0.40$ , the recommended threshold.

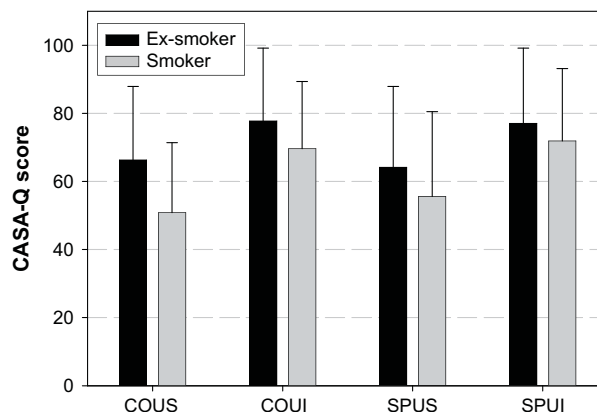
The CASA-Q demonstrated adequate test–retest reliability with all domains achieving a reliability coefficient greater than 0.70. Concurrent validity, however, was not able to meet all of the pre-specified criteria. The cough impact and sputum impact domains met the desired 0.40-level for correlations to the SGRQ impact domain and total score. The symptom domains did not correlate well with the SGRQ symptom domain indicating they are not measuring the same concepts. The SF-36 social functioning domain and the cough impact domain met the desired level but the sputum impact domain fell short ( $r = 0.3592$ ). Although it may have been desirable to correlate the CASA-Q with a more specific questionnaire, the BCSS was unavailable at the time of this study. Other questionnaires had not been validated within a relevant, i.e., COPD and/or

chronic bronchitis, population and therefore were considered inappropriate measures for this study, albeit, potentially better measures for the symptoms. In measuring symptoms through clinical parameters (i.e., sputum collection and LifeShirt<sup>®</sup>), this direct relationship was sought. Therefore, the use of broader measures, such as the SF-36 and SGRQ, sought to capture the impact of these symptoms on the patient’s day-to-day activities.

These results indicate the usefulness of a measure designed to focus on two important symptoms of COPD: cough and sputum and their associated impact. Other questionnaires, such as the BCSS, are suitable for assessing the occurrence of symptoms (both cough and sputum) on a daily basis but do not capture the impact of these symptoms on the patient’s life. Additionally, the use of a daily diary has been the subject of recent research given the inherent difficulties of using diaries, such as non-response, lost diaries, illegible writing, etc. Juniper et al.<sup>22</sup> compared the validity and utility of using a daily diary vs. a one-week recall questionnaire to assess asthma control. Both questionnaires were worded similarly in an effort to isolate the effects of the recall. The authors found the one-week recall questionnaire to have better discriminative and evaluative properties than the diary, albeit, both were quite



**Figure 2** Discriminant properties for CASA-Q domains for subject groups. All differences between groups per domain statistically significant ( $\chi^2$   $p$ -values < 0.0001). COUS: cough symptom domain, COUI: cough impact domain, SPUS: sputum symptom domain, SPUI: sputum impact domain. Bar indicates standard deviation.



**Figure 3** Discriminant properties for CASA-Q domains for ex-smokers and smokers. ‘Healthy’ subject group not included in analysis. COUS: cough symptom domain, COUI: cough impact domain, SPUS: sputum symptom domain, SPUI: sputum impact domain. Bar indicates standard deviation.

**Table 7** CASA-Q inter-domain correlations<sup>a</sup> (item reduced model)

Domain	COUS	COUI	SPUS	SPUI
Cough symptoms (COUS)	1.00			
Cough impact (COUI)	0.73	1.00		
Sputum symptoms (SPUS)	0.63	0.57	1.00	
Sputum impact (SPUI)	0.64	0.78	0.78	1.00

<sup>a</sup> 'Healthy' subject group not included in analysis.

similar. These results support the use of a one-week recall questionnaire in place of daily assessments as there is less of a burden on the patient and clinic staff and the results are essentially the same.

The CASA-Q also evaluated the relationship with clinical endpoints such as sputum weight and cough frequency. A limitation of this study was that only a limited number of patients underwent the clinical measures due to practicality reasons and the inconvenience to undergo 24-h monitoring. Nevertheless, both cough and sputum symptoms correlated above the desired level with sputum wet weight. This indicated that patients may in fact be able to note changes in their expectorated sputum volume. Cough frequency as measured by an ambulatory monitoring device was obviously only poorly associated with cough symptom scores on the CASA-Q, and there were patients with more than 1000 coughs/24 h as registered by the monitor who scored to cough 'never' or 'rarely'. This observation, however, was not unexpected as only a weak correlation between objectively measured and reported cough frequency has been described in patients with chronic cough.<sup>23</sup> Of note, current methodology to measure cough objectively is neither validated nor is there any cough monitor considered to be gold standard.<sup>24</sup> In addition, perception of cough intensity and frequency may relate to factors other than what can be objectively measured by cough monitors, such as general health status, underlying lung function, other symptoms (e.g., dyspnea, sputum production, and fatigue), as well as previous experience. Because subjects may become accustomed to coughing, their impressions of "how often" they cough may not correlate with the cough counts. A sensory adaptation to a frequent stimulus could be a possible explanation for this obvious disconnect between measured and sensed cough. Whether this will affect the responsiveness of the CASA-Q cough domains remains to be elucidated. Therefore, the CASA-Q met the recommended thresholds for validation except for clinical validity in the cough domains.

In conclusion, the CASA-Q targets cough and sputum by assessing these symptoms from two different approaches: descriptively (e.g., frequency of the symptom, severity of the symptom) and evaluating the impact of these two symptoms on daily activities. Following additional validation, the CASA-Q will be the only questionnaire that was derived directly from patients of various diverse cultures and focused on not only the symptoms of cough and sputum production, but also their impact on the patient's life. Further validation will have to investigate the responsiveness of the CASA-Q to interventional changes. Additionally,

prior to using the CASA-Q as an outcome measure in clinical trials, further items that remain as candidates for deletion should be scrutinized.

## Acknowledgements

Funding for this research was provided by Boehringer Ingelheim International GmbH. The CASA-Q is copyright by Boehringer Ingelheim.

## Conflict of interest statement

B.C. and J.M. are employed by Mapi Values, a consultant to Boehringer Ingelheim. B.M., C.N., M.G., and K.T. are employees of Boehringer Ingelheim. B.K.R. has received research funding from Boehringer Ingelheim. J.M.H. has served as an external expert to Boehringer Ingelheim, he was reimbursed for attending two conferences by Boehringer Ingelheim, and his institution received \$163,000 from Boehringer Ingelheim as research grants for participating in clinical trials over the past 3 years. In the past 5 years, N.R. received fees for consultancy and speaking from Almirall, Altana Pharma, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis and Pfizer. He received funding for research from Boehringer Ingelheim and Pfizer.

## References

1. Anonymus. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965;1:775–9.
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(6): 532–55.
3. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive disease morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153: 1530–5.
4. De Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Anto JM, Kunzli N, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:32–9.
5. Birring SS, Prudon B, Carr AJ, Singh SJ, Morgan MD, Pavord ID. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester cough questionnaire (LCQ). *Thorax* 2003;58(4):339–43.
6. Leidy NK, Rennard SI, Schmier J, Jones MK, Goldman M. The breathlessness, cough, and sputum scale: the development of empirically based guidelines for interpretation. *Chest* 2003; 124(6):2182–91.
7. French CT, Irwin RS, Fletcher KE, Adams TM. Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire. *Chest* 2002; 121(4):1123–31.
8. Au DH, Blough DK, Kirchdoerfer L, Weiss KB, Udris EM, Sullivan SD. Development of a quantifiable symptom assessment tool for patients with chronic bronchitis: the chronic bronchitis symptoms assessment scale. *COPD* 2005; 2(2):209–16.



9. Baiardini I, Braido F, Fassio O, Tarantini F, Pasquali M, Tarchino F, et al. A new tool to assess and monitor the burden of chronic cough on quality of life: chronic cough impact questionnaire. *Allergy* 2005;**60**(4):482–8.
10. U.S. Department of Health and Human Services. *Guidance for industry patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims*. Food and Drug Administration; 2006.
11. EMEA. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products; 2005.
12. Ware Jr JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;**30**(6):473–83.
13. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. *SF-36 health status survey manual*. Boston: The Health Institute, New England Medical Center; 1993.
14. Bouchet C, Guillemin F, Hoang Thi TH, Cornette A, Briançon S. Validation of the St George's questionnaire for measuring the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Mal Respir* 1996;**13**(1):43–6.
15. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's respiratory questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992;**145**(6):1321–7.
16. Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn AS, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *Br Med J* 1959;**2**(5147):257–66.
17. Coyle MA, Keenan DB, Herderson LS, Watkins ML, Haumann BK, Mayleben DW, et al. Evaluation of an ambulatory system for the quantification of cough frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cough* 2005;**1**:3.
18. Campbell DT, Fiske DW. Convergent and discriminant validation by the multitrait–multimethod matrix. *Psychol Bull* 1959;**56**(2):81–105.
19. Ware JE. *MAP-R for Windows: multitrait/multi-item analysis program-revised user's guide*. Boston, MA: Health Assessment Lab; 1997.
20. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* 1951;**16**:297–334.
21. Litwin MS. *How to measure survey reliability and validity. The survey kit*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications; 1995.
22. Juniper EF, O'Byrne PM, Ferrie PJ, King DR, Roberts JN. Measuring asthma control. Clinic questionnaire or daily diary? *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**162**:1330–4.
23. Hsu JY, Stone RA, Logan-Sinclair RB, Worsdell M, Busst CM, Chung KF. Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment using a 24 hour ambulatory recorder. *Eur Respir J* 1994;**7**:1246–53.
24. Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, Birring SS, Chung KF, Dicipinigitis PV, et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J* 2007;**29**:1256–76.

## Validity of the St George's respiratory questionnaire at acute exacerbation of chronic bronchitis: Comparison with the Nottingham health profile

Helen Doll<sup>1</sup>, Isabelle Duprat-Lomon<sup>2</sup>, Erika Ammerman<sup>1</sup> & Pierre-Philippe Sagnier<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Oxford Outcomes, The Old Barn, Jericho Farm, Cassington, Oxford, UK (E-mail:*

*helen.doll@oxfordoutcomes.com)*; <sup>2</sup>*Health Economics and Outcomes Research, Bayer Pharma S.A., Medical Department, Puteaux Cedex, France;* <sup>3</sup>*Health Economics and Outcomes Research, Bayer plc, Stoke Court, Stoke Poges, Slough, UK*

Accepted in revised form 5 June 2002

### Abstract

The purpose of the study is to compare a generic and a specific quality of life (QoL) instrument in the assessment of QoL in chronic bronchitis. Data from 320 patients were collected at acute exacerbation of chronic bronchitis (AECB), and from 230 patients during a subsequent stable phase (non-AECB), utilising both the specific St George's respiratory questionnaire (SGRQ) and the generic Nottingham health profile (NHP).

Patients (maximum  $n = 200$ ) reported significantly poorer QoL at AECB than at non-AECB for all domains except the SGRQ symptom domain ( $SRM = 0.02$ ). The SGRQ was more sensitive than the NHP to QoL differences between patients. The correlations between the scores across the two assessments were generally higher for the SGRQ, with the correlations between the NHP and SGRQ being lower at AECB, suggesting that the instruments are measuring different constructs at AECB, with the SGRQ being less responsive to QoL change. Indeed, the NHP was generally more responsive to QoL change in terms of 'risk' and clinical factors, with the SGRQ symptom domain appearing particularly non-responsive. In conclusion, this study suggests that the condition-specific SGRQ, and particularly its symptom domain, is less responsive than the generic NHP to QoL change accompanying AECB. This reflects the construct of the symptom domain which measures chronic bronchitis symptoms over the previous year.

**Key words:** Acute exacerbation of chronic bronchitis, Chronic bronchitis, Health-related quality of life, St George's respiratory questionnaire

**Abbreviations:** AECB – acute exacerbation of chronic bronchitis; CB – chronic bronchitis; COAD – chronic obstructive airways disease; HRQoL – health related quality of life; QoL – quality of life; NHP – Nottingham health profile; SGRQ – St George's respiratory questionnaire

### Introduction

Measurement of quality of life (QoL), and in particular its health related component (HRQoL), has become a standard measure of outcome in medicine. HRQoL measures are frequently used alongside clinical measures of outcome in randomised controlled trials and other clinical studies [1, 2]. In particular, measurement of QoL is be-

coming increasingly important in the clinical studies of many chronic diseases [3]. This reflects the greater emphasis now being placed on non-clinical aspects of treatment [2] as well as the fact that many treatments for chronic conditions fail to effect a cure.

Chronic bronchitis (CB) is one of the most common chronic diseases in the world [4] and accounts for significant morbidity and mortality

[5–7]. The main symptoms of CB are dyspnoea (chronic shortness of breath), coughing and expectoration, with acute exacerbation of these symptoms often occurring during the course of CB (acute exacerbation of chronic bronchitis; AECB). AECBs are common in those with moderate and severe chronic obstructive airways disease (COAD) and are among the most common conditions for which general practitioners are consulted [8]. AECBs are widely regarded as one of the main factors in CB progression, with their symptoms and frequency generally increasing during the course [9, 10] of the condition and with its severity [11].

CB has a marked effect on HRQoL, largely as a result of dyspnoea-related limitation of the patient's capacity to perform everyday activities [12, 13]. Effects include reduced energy and vitality, as well as anxiety, depression, dependency, loss of self-esteem, and other psychosocial and psychiatric problems [14–17]. As a result, there is growing recognition that the treatment and management of CB and AECB should take QoL issues into account [18–27].

Instruments to measure HRQoL may be either generic, assessing overall QoL and intended for general use, or disease-specific, focusing on issues of particular concern to patients with the disease in question. In terms of COAD, disease-specific QoL instruments are considered to be more able to establish the specific restrictions related to the condition and to detect possible improvements in QoL after treatment [28]. However, while a disease-specific instrument may be sensitive to specific patient concerns, it does not allow for comparisons across patient groups and with individuals in the general population. As a consequence, QoL is usually assessed by using both a generic and a disease-specific instrument. Thus, while generic QoL instruments such as the SF-36 [29] have been used alone to assess HRQoL in COAD [25, 30, 31] they are usually used in combination with a disease-specific measure.

The aim of this study is to compare and contrast the psychometric properties of the HRQoL reported by CB patients as measured both during an AECB and a subsequent stable phase (non-AECB) by a specific QoL instrument (the St George's respiratory questionnaire; SGRQ) and a

generic instrument (the Nottingham health profile; NHP).

The SGRQ is one of the most widely used specific instruments in COAD. It is a standardised measure designed both to quantify the impact of diseases of chronic airflow limitation on health and well-being and to be sufficiently sensitive to respond to changes in disease severity. The SGRQ contains 76 items divided into three domains entitled 'symptoms' (the frequency and severity of respiratory symptoms), 'activity' (activities that are limited by breathlessness), and 'impacts' (the effect of airways disease on social functioning and psychological disturbance). A total SGRQ score comprising responses to all items can also be calculated. In terms of its psychometric properties, the SGRQ has been shown to have good test-retest reliability, construct validity, and sensitivity [32–36].

The NHP is a widely used generic health measure in COAD studies [37–42]. The NHP contains 38 items divided into six domains entitled 'physical mobility', 'pain', 'social isolation', 'emotional reactions', 'energy', and 'sleep'. It has been shown to be reliable [43, 44], valid [44–46], and internally consistent [42]. However, there is a need for further research on its responsiveness to justify its use in longitudinal studies [42]. In addition, while the SGRQ and the NHP, as well as other generic instruments, have been used in combination to assess the HRQoL of COAD patients, there is no definitive account of how closely the instruments agree and, in particular, whether the SGRQ can be used alone in CB patients.

Moreover, while the SGRQ is frequently used in the assessment of QoL in COAD, either alone or in conjunction with a generic QoL measure, there is little information available on its functioning during AECB [10]. Indeed, there is little published information on the use of any outcome measure, including the SGRQ, in the measurement of QoL at AECB, although Paterson and colleagues' recent study compared three generic outcome measures in the assessment of QoL at AECB [47]. The SGRQ was not designed specifically to assess the particular deterioration in HRQoL accompanying an AECB. However, since the SGRQ is widely used in CB, with some studies indeed using it at AECB [39], it is clearly important to assess the functioning of the SGRQ at AECB.

The primary objective of the present study is to compare the psychometric properties (construct validity, sensitivity, and responsiveness) of the SGRQ and the NHP, focusing on how the instruments perform at a stable phase of CB and during an AECB. It is hypothesised that while the two instruments will perform similarly at the stable phase of CB, in that they will be associated with each other and with similar socio-demographic, risk, and clinical factors, the SGRQ will be generally more sensitive than the NHP to HRQoL. On the other hand, it is expected that the SGRQ will not perform as effectively during an AECB since the instrument was designed to assess HRQoL in patients with COAD, and not specifically CB patients at the time of an AECB. A consequence of this is that the SGRQ is likely to not be as responsive to changes in symptoms between AECB and non-AECB and thus will not be as effective as the NHP in detecting changes in HRQoL which accompany changes in the patient's condition.

## Methods

The data for this study come from a multicentre study carried out in an ambulatory setting in Germany. The study was aimed primarily at describing the costs associated with CB and AECB [48] and as such, data on a wide range of demographic, clinical, and risk factors were collected at the time of an AECB and around 6 months later at a time of no AECB. HRQoL was assessed utilising the SGRQ and the NHP. The main results of this study in terms of HRQoL as well as full details of investigator (general practitioner and internist) and subject recruitment, with sample size calculations, are given elsewhere [49]. Briefly, sample size calculations determined that around 780 patients would enable estimates of CB and AECB costs to be made with sufficient precision and that around 380 patients would be needed for QoL comparisons [49].

Recruitment of patients took place between 1st October 1996 and 31st March 1997. The study had a two-stage design with initial recruitment of patients during an AECB followed by subsequent collection of data during a stable phase, approximately 6 months later, i.e. between April and

September 1997. Patients to be recruited into the study were CB sufferers aged 18 or over who developed an infective AECB and presented to a study investigator during the recruitment period. The definition of CB was that used by the WHO: 'Chronic bronchitis must be assumed when a patient coughs with expectoration (productive coughing) for at least 3 months per year over a period of two consecutive years'. Exclusion criteria were treatment for CB since 1st October 1996 or the presence of bronchial asthma, bronchogenic carcinoma or other pulmonary malignancies.

Fifty percent of the patients recruited for the main study were selected for inclusion in the QoL study by a random selection of 50% of the investigators. The patients were to complete the QoL questionnaires at both assessment points. Thus the investigators were provided with the relevant QoL documentation forms to be given to the patients at the initial AECB and following any subsequent AECB or during a regular visit to the doctor, for completion at the 6-month point. Patients who had not returned to the doctor after the first exacerbation were sent the questionnaires by post.

At recruitment, patient-reported socio-demographic and risk factors were collected including age, gender, professional and social status, recognised disability, weight and height, current tobacco smoking, allergies, and exposure to atmospheric pollution at home and at the workplace. The data on air pollution was collected qualitatively (i.e. a patient response of either yes or no) since it was not practicable physically to measure such pollution. Clinical factors recorded (mostly by the physician) included past and present medical history, including the number of AECBs during the preceding 12 months (patient recorded) and an assessment of the severity of the basic pulmonary disease and the current AECB. In this respect, the degree of severity of CB was classified by the investigator as either 'mild', 'moderate', or 'severe', solely on the basis of physician judgement (i.e. with no pre-defined criteria), and the following symptoms of CB were noted: increased difficulty in breathing/resting dyspnoea, cough (severity), and expectoration (quantity and purulence). The four symptoms (increased difficulty in breathing, increased coughing, expectoration, and purulent expectoration) were considered in the analysis in terms of how

many were present. There were no objective measurements of pulmonary function since such exams are not routinely performed by general practitioners. AECBs were classified by the investigator as 'mild', 'moderate', or 'severe', solely on the basis of physician judgement (again with no pre-defined criteria), and were further classified objectively according to Anthonisen criteria where a type-1 exacerbation is the most severe and a type-3 the least [50]. The nature of any medications taken and details of concomitant diseases were also recorded.

At 6-month follow-up, if the patient had completed the QoL documentation forms during a routine doctor's appointment, the doctor completed a short clinical data sheet, recording details of the patient's current condition including the severity of the basic CB ('mild', 'moderate', and 'severe').

#### *Statistical methods*

Data were initially examined for outliers and/or any spurious figures. Distributions were then examined using visual inspection of histograms together with Kolmogorov–Smirnov tests to determine whether transformation was necessary to achieve normality.

Both NHP and SGRQ domain scores were calculated using the weights and procedures provided by the instrument developers [51, 52]. The NHP and SGRQ data were generally non-normal, with transformation being unable to achieve acceptable degrees of normality. Although the sample sizes were relatively large, thus justifying the use of parametric tests (*t*-tests and analyses of variance, ANOVA), results of non-parametric tests (Mann–Whitney, Wilcoxon, and Kruskal–Wallis tests) are presented throughout. The results of these non-parametric tests were, however, very similar to the results of parametric tests, thus supporting the use of *t* and *F* statistics in the calculation of relative validity (RV). Non-parametric Spearman's correlation coefficients,  $r_s$ , were used to assess the significance of association between variables.

To compare the instruments in terms of their overall sensitivity and responsiveness to change, RV coefficients were computed, as in previous studies [53], for each domain relative to the SGRQ total score. An RV coefficient indicates the RV of one measure to the other. In the assessment of

overall responsiveness to change, the RV coefficients were calculated as the ratio of the squared *t*-statistics from paired *t*-tests for each domain relative to that of the SGRQ total domain. An RV coefficient of  $> 1$  thus indicates a QoL domain of greater validity (showing a large change in score and/or having lower variability) than the SGRQ total domain. In addition, a standardised response mean (SRM; ratio of the mean change to the SD of the change) was calculated for each NHP and SGRQ domain score, where 0.2, 0.5, and 0.8 were taken to indicate small, moderate, and large SRMs [2].

In the comparison of the SGRQ and NHP scores, Spearman's correlation coefficients were calculated. A multitrait–multimethod (MTMM) correlation matrix was used to present the correlation analyses and to assess the convergent and divergent (discriminant) validity of the measures. Convergent validity is assessed by the magnitude of the correlations between like domains, while divergent validity is assessed by the correlations between unlike domains.

The sensitivity of the NHP and the SGRQ was assessed by comparing domain scores at AECB and non-AECB among patients of different socio-demographic, risk, and clinical variables. These analyses were undertaken using Mann–Whitney tests to compare two category variables, and Kruskal–Wallis tests to compare variables with three or more categories. RV coefficients were used to compare validity, with the RV of each domain relative to the SGRQ total domain being calculated as the ratio of the squared *t* or *F* statistics obtained from *t*-tests or ANOVAs comparing the scores among groups.

The responsiveness of the NHP and the SGRQ by categories of risk and clinical factors was assessed by comparing the mean QoL change from AECB to non-AECB with risk and clinical factors such as symptom severity at AECB and number of previous AECBs. The general hypothesis associated with such assessments was that patients with poorer health at AECB would show greater QoL improvement by non-AECB. To compare the instruments in terms of their responsiveness to change, RV coefficients were again computed. The RV coefficient for each domain relative to the SGRQ total domain was calculated as the ratio of their squared *t* or *F* statistics obtained from *t*-tests

or ANOVAs comparing the changes in scores among groups.

The data are presented using means and standard deviations for ease of interpretation. While the significance level was set at  $p < 0.05$  throughout, on account of multiple testing those associations which are significant at  $p < 0.01$  are considered most reliable.

## Results

### *Patient recruitment and follow-up*

Full details of patient recruitment are reported elsewhere [49]. A total of 147 investigators participated in the study. Of these 147 investigators, 110 (75%) were general practitioners, and 37 (25%) were internists. By 31st March 1997 804 patients had been recruited. After exclusions, the final sample size was 755. Of these patients, 320 completed either the SGRQ or the NHP at the time of the AECB (238 completed the SGRQ and 274 the NHP). Two hundred and thirty patients completed both the NHP and the SGRQ at a stable phase on average 6 months later (mean (SD): 183 (71) days; range: 10–397 days).

### *Socio-demographic characteristics*

The mean (SD) age of the 320 patients was 60 (16) years (range: 18–92 years). Slightly more than half of the patients ( $n = 179$ , 56%) were male. Only 29% ( $n = 93$ ) were employed, this reflecting the age distribution of the sample (77% of those not in employment were retired). Thirteen percent ( $n = 40$ ) of the patients had a recognised disability as a result of their CB.

### *Clinical factors*

The majority of patients ( $n = 202$ , 64%) reported suffering from between two and four AECBs over the past year (range: 0–12). Sixty-four percent ( $n = 200$ ) of patients were classified by the investigators as having a moderate grade of CB, with 12% ( $n = 37$ ) being graded as mild and 25% ( $n = 78$ ) as severe. The severity of the AECB, in terms of Anthonisen classification, was graded as mild (type 3) for 29% ( $n = 87$ ), moderate (type 2)

for 46% ( $n = 139$ ), and severe (type 1) for 26% ( $n = 78$ ) of the patients.

At subsequent non-AECB, the doctors graded the severity of the basic CB for 90 of the 320 patients as mild for 30% of patients ( $n = 27$ ), moderate for 52% ( $n = 47$ ), and severe for 18% ( $n = 16$ ).

### *Quality of life at AECB and non-AECB*

One hundred and seventy nine patients fully completed the NHP, and 143 patients the SGRQ, at the two assessment points (AECB and non-AECB), with 116 fully completing both instruments. One hundred and fifty patients at least partially completed both instruments at both assessment points, with up to 200 and 165 patients completing NHP and SGRQ domains, respectively (Table 1). To maximise sample size for each comparison, QoL data is presented for subjects providing QoL data on the specific questionnaire domain, rather than the complete instrument, at both assessments. This also has the advantage of avoiding the bias which would be associated with analysing only those subjects with complete data since such subjects were found to show somewhat greater improvement in QoL by non-AECB than other subjects (data not shown).

Table 1 shows the mean and SD QoL scores for the NHP and SGRQ domains at each assessment, together with mean (SD) change and its statistical significance. In terms of both the SGRQ and the NHP, respondents reported poorer QoL at the time of the AECB than at subsequent non-AECB. These differences reached statistical significance for all NHP domains, and for all SGRQ domains with the exception of the symptom domain, scores for which were very similar at the two assessment points. While the percentage improvement in mean QoL from AECB to non-AECB was greater in terms of the NHP (the improvement ranging from 38 to 53%) than the SGRQ (ranging from a deterioration of 0.5% to an improvement of 22%), the variability was higher in the NHP than in the SGRQ scores. Thus the RV coefficients, calculated as the ratio of the paired  $t$ -statistics for each domain relative to the SGRQ total domain, were similar for both instruments, if slightly higher for the NHP energy domain. It was evident, however, that the SGRQ symptom domain was particularly

**Table 1.** Mean and SD NHP and SGRQ scores at AECB and non-AECB and their change, together with RV (relative validity) coefficients and SRM (standardized response mean)

	AECB			Non-AECB				<i>p</i> -Value <sup>a</sup>	RV <sup>b</sup>	SRM
	N	Mean	SD	Mean	SD	Mean change	(SD)			
<i>NHP</i>										
Energy	200	60.4	37.9	42.5	39.5	17.9	(44.3)	<0.001	1.70	0.40
Pain	194	13.8	23.4	9.76	19.8	3.98	(23.2)	0.006	0.30	0.17
Emotional reactions	187	25.2	25.9	18.2	23.7	6.99	(25.8)	<0.001	0.72	0.27
Sleep	197	36.0	32.1	25.5	29.6	10.5	(32.2)	<0.001	1.09	0.33
Social isolation	199	16.8	25.8	11.0	22.2	5.82	(27.6)	0.003	0.46	0.21
Physical mobility	195	26.5	25.6	18.5	23.9	8.02	(23.3)	<0.001	1.20	0.34
<i>SGRQ</i>										
Symptoms	165	61.5	21.2	61.8	19.4	-0.32	(21.7)	0.77	0.002	0.02
Activity	148	56.4	26.4	48.8	27.4	7.61	(23.5)	<0.001	0.81	0.32
Impacts	149	39.2	20.4	30.7	20.9	8.58	(20.8)	<0.001	1.31	0.41
Total	143	48.3	19.7	41.6	20.4	6.65	(18.1)	<0.001	-	0.37

<sup>a</sup> Wilcoxon matched pairs signed rank test.

<sup>b</sup> Relative to SGRQ total score.

unresponsive: its RV (relative to the SGRQ total domain) was 0.002. Similarly, the SGRQ total score had a notably low SRM of 0.02, with the highest SRM (and RV) accompanying the NHP energy and SGRQ impacts domains. Nevertheless, all SRMs were at most small, since none crossed the threshold indicating moderate size (0.5) [2].

#### *Association between NHP and SGRQ scores*

Table 2 shows MTMM correlation matrix for the associations between the NHP and SGRQ domain scores at both AECB and non-AECB. The correlations on the diagonal, which are lightly shaded, show the associations between the same domain scores across the two assessments. The SGRQ correlations are higher than those for the NHP, this being consistent with the smaller change in SGRQ scores between the two assessments.

The correlations between the domains at AECB are shown below the diagonal, while those at non-AECB are shown above the diagonal. Associations with a Spearman's correlation coefficient of >0.40 are darkly shaded. At AECB (below the diagonal) the correlation coefficients between the SGRQ and the NHP domains (cross-correlations) are generally only moderate, although statistically significant: all with the exception of those with some of the NHP energy and physical mobility domains lie

between 0.18 and 0.40, with an overall mean of 0.34. While the correlations between the SGRQ domains and the NHP energy and physical mobility domains are higher at between 0.33 and 0.55 (overall mean of 0.44), they are smaller than those observed at non-AECB (mean 0.60). At non-AECB (above the diagonal) the associations between the two instruments are generally stronger, as indicated by the greater magnitude of the correlation coefficients: most are greater than 0.40, and only two are <0.30 (overall mean correlation = 0.48). The correlations between the NHP physical mobility and SGRQ activity (0.72) and impacts (0.62), and between the NHP energy and SGRQ activity (0.60) and impacts (0.66) domains, are particularly high. These observations are thus consistent with the two instruments more closely measuring the same construct at non-AECB than at AECB.

In terms of the correlations within each instrument, used to assess convergent and divergent validity, at both AECB and non-AECB all the SGRQ domains are strongly associated with each other ( $r_s$  between 0.49 and 0.95). At AECB the overall mean correlation among the SGRQ domains is 0.75, and at non-AECB 0.76. In terms of the NHP domains, however, the correlations were generally smaller and not consistently high among all domains (range: 0.22–0.61); at both AECB and

**Table 2.** MTMM correlation matrix of Spearman correlations for NHP and SGRQ domain scores at AECB (below diagonal) and non-AECB (above diagonal) (bolded value correlations are >0.40)

AECB	Non-AECB									
	Energy	Pain	Emotional reactions	Sleep	Social isolation	Physical mobility	SGRQ symptoms	SGRQ activity	SGRQ impacts	SGRQ total
Energy	0.346***	0.355***	<b>0.561***</b>	<b>0.430***</b>	0.378***	<b>0.574***</b>	<b>0.472***</b>	<b>0.595***</b>	<b>0.658***</b>	<b>0.662***</b>
Pain	0.346***	<b>0.412***</b>	0.356***	0.215***	0.277***	<b>0.547***</b>	0.226***	<b>0.417***</b>	<b>0.417***</b>	<b>0.438***</b>
Emotional reactions	<b>0.560***</b>	0.338***	<b>0.454***</b>	<b>0.552***</b>	<b>0.520***</b>	0.340***	0.368***	<b>0.408***</b>	<b>0.487***</b>	<b>0.482***</b>
Sleep	<b>0.482***</b>	0.309***	<b>0.578***</b>	<b>0.477***</b>	0.357***	0.291***	<b>0.417***</b>	0.387***	<b>0.574***</b>	<b>0.537***</b>
Social isolation	0.398***	0.308***	<b>0.535***</b>	0.317***	0.363***	0.359***	0.287***	0.391***	<b>0.408***</b>	<b>0.419***</b>
Physical mobility	<b>0.607***</b>	<b>0.530***</b>	0.387***	<b>0.404***</b>	<b>0.438***</b>	<b>0.524***</b>	0.384***	<b>0.719***</b>	<b>0.616***</b>	<b>0.679***</b>
SGRQ symptoms	0.333***	0.247**	0.389***	0.178*	0.315***	0.363***	<b>0.489***</b>	<b>0.538***</b>	<b>0.653***</b>	<b>0.732***</b>
SGRQ activity	0.332***	0.292***	0.277**	0.181*	0.309***	<b>0.545***</b>	<b>0.561***</b>	<b>0.634***</b>	<b>0.758***</b>	<b>0.901***</b>
SGRQ impacts	<b>0.422***</b>	0.321***	0.379***	0.254**	0.279***	<b>0.487***</b>	<b>0.644***</b>	<b>0.730***</b>	<b>0.495***</b>	<b>0.950***</b>
SGRQ total	<b>0.446***</b>	0.354***	0.395***	0.237**	0.350***	<b>0.563***</b>	<b>0.761***</b>	<b>0.875***</b>	<b>0.948***</b>	<b>0.567***</b>

non-AECB the largest correlation coefficients (>0.50) were observed between the physical mobility domain and the energy and pain domains ('physical' domains), between the emotional reactions and the sleep and energy domains ('emotional/social' domains), and between the social isolation and the emotional reactions domains ('emotional/social' domains). Correlations of a smaller magnitude (0.40) were observed between other NHP domains, with those between unlike domains being particularly low.

#### *Association of socio-demographic, risk, and clinical factors with QoL*

Evaluation of the relationships between socio-demographic, risk, and clinical factors and NHP and SGRQ scores allow an assessment of the sensitivity of the instruments. Tables 3 and 4 show mean NHP and SGRQ scores at AECB (Table 3) and non-AECB (Table 4) by factors with a significant association with QoL score. The RV coefficients (calculated as the ratio of the *F*-statistic of each domain relative to that of the SGRQ total domain) are shown above each set of mean scores. An RV coefficient of > 1 (bolded in the tables) thus indicates a domain score of greater validity than the SGRQ total domain.

#### *Socio-demographic factors*

While QoL did not appear to differ by gender, employee group, monthly income and type of health insurance (data not shown), at both AECB and non-AECB the SGRQ was more consistently sensitive to the deteriorating QoL reported by patients of increasing ages, by those unemployed, and those reporting a disability (Tables 3 and 4), with almost all the relationships being statistically significant, and with particularly high RV coefficients in terms of the activity domain score. There were fewer significant relationships in terms of NHP domain scores, particularly with regard to the non-physical emotional reactions, sleep, and social isolation scores.

#### *Risk factors*

While QoL did not differ consistently in terms of smoking status and number of cigarettes smoked (data not shown), at both AECB and non-AECB the SGRQ was more sensitive to the deteriorating QoL associated with both increasing co-morbidity and BMI (Tables 3 and 4). Again, the associations were most statistically significant, and RV coefficients higher, in terms of the SGRQ scores. In addition, at non-AECB the SGRQ was more sensitive to the QoL differences reported in terms of atmospheric pollution at home, with better QoL



**Table 3.** Mean (SD) NHP and SGRQ scores by factors significantly associated with QoL at AECB with RV coefficient (against SGRQ total score; those > 1 bolded)

	Energy (N = 272)	Pain (N = 269)	Emotional reactions (N = 266)	Sleep (N = 271)	Social isolation (N = 272)	Physical mobility (N = 267)	SGRQ symptoms (N = 238)	SGRQ activity (N = 225)	SGRQ impacts (N = 226)	SGRQ total (N = 222)
Age (years)	0.29	0.09	0.02	0.08	0.12	0.61	0.51	<b>1.47</b>	0.53	(11.76)
<52	47.8(41.0)	9.8(22.3)	25.6(27.4)	33.0(31.2)	13.9(26.1)	17.0(23.6)	51.8(23.4)	37.0(24.2)	29.8(20.3)	35.9(18.8)
52-61	54.0(39.2)	14.5(22.5)	28.6(24.4)	42.2(32.4)	10.6(20.1)	20.2(19.1)	65.9(20.3)	55.2(28.0)	42.4(21.8)	49.8(21.5)
62-71	63.0(36.0)	16.7(25.7)	24.5(26.3)	34.9(32.8)	17.0(24.2)	28.3(26.0)	68.4(20.1)	62.8(22.4)	44.6(19.7)	54.2(18.6)
72+	66.4(37.5)*	14.1(23.3)	26.5(25.0)	38.0(33.7)	19.1(28.5)	34.5(27.5)***	64.1(24.1)**	69.1(21.2)***	45.0(19.8)**	56.5(17.0)***
Employed	0.30	0.16	0.03	0.03	0.14	0.56	0.36	<b>1.53</b>	0.53	(27.41)
No	62.6(37.8)	15.8(24.3)	27.2(26.2)	38.2(33.9)	17.3(26.7)	29.3(25.6)	66.0(22.3)	64.0(22.9)	44.4(20.5)	54.2(18.8)
Yes	48.1(39.9)**	9.3(21.1)**	24.0(24.4)	34.0(29.3)	10.9(20.4)	16.5(22.3)***	55.9(22.3)**	40.9(27.7)***	32.9(20.5)***	39.3(20.3)***
Disability	0.14	0.11	0.02	0.16	0.02	0.40	0.68	0.83	0.81	(14.60)
No	56.7(39.4)	12.8(22.4)	26.0(25.5)	35.6(31.9)	15.1(25.7)	23.8(24.8)	61.3(22.7)	54.7(26.5)	39.1(20.7)	47.8(20.0)
Yes	66.8(35.1)	18.2(28.7)*	28.8(27.3)	44.4(35.5)**	17.7(21.8)	34.7(26.9)*	77.7(16.9)**	75.8(15.7)***	55.5(16.8)**	65.4(14.2)***
BMI	0.30	0.22	0.17	0.03	0.17	0.27	0.55	0.98	0.93	(4.75)
<24	54.5(41.2)	11.7(22.3)	24.8(26.9)	36.1(31.4)	17.3(29.2)	23.2(26.7)	59.0(20.0)	49.5(29.5)	35.2(21.3)	44.0(21.2)
24-26.9	64.0(37.6)	13.8(25.0)	29.4(25.5)	38.6(34.6)	16.1(24.1)	24.8(23.1)	67.6(23.6)	60.9(26.2)	43.7(20.3)	53.4(19.9)
27+	57.2(36.7)	16.8(24.1)	25.0(25.3)	36.0(32.8)	12.7(21.5)	29.1(25.5)	63.1(24.3)*	60.9(22.6)*	44.4(21.1)*	52.5(19.3)*
AECB no.	<b>1.65</b>	0.49	<b>2.22</b>	0.77	0.80	0.34	<b>1.55</b>	0.24	<b>1.14</b>	(5.06)
0-2	48.1(39.8)	10.3(22.3)	17.1(17.9)	30.0(29.1)	9.86(21.0)	21.8(23.8)	56.0(23.7)	54.0(28.6)	36.0(21.0)	45.0(21.3)
3-4	60.4(38.1)	14.8(22.9)	32.8(29.0)	41.1(34.0)	18.8(27.3)	28.1(25.5)	67.8(19.4)	58.6(25.5)	42.4(20.9)	52.0(19.6)
5+	73.3(33.9)***	18.8(26.4)*	30.3(26.3)***	41.8(34.5)*	18.9(26.8)**	27.1(27.0)	67.8(24.5)***	61.2(24.4)	49.2(19.7)**	56.6(18.3)**
CB severity	0.36	0.22	0.18	0.23	0.19	0.40	0.74	0.92	0.63	(18.38)
Mild	37.8(35.6)	10.8(26.7)	17.3(21.1)	25.9(29.8)	7.42(17.0)	21.5(28.9)	50.2(19.5)	34.3(28.9)	30.3(20.5)	33.6(20.1)
Moderate	59.6(39.3)	11.4(19.5)	26.4(24.5)	36.0(30.9)	14.8(25.5)	22.0(22.7)	61.5(21.9)	57.1(25.1)	39.2(19.6)	48.7(18.8)
Severe	66.0(37.2)**	20.5(28.4)**	31.0(29.9)	44.6(35.9)*	20.6(27.4)*	35.0(26.7)***	73.6(21.4)***	67.5(21.9)***	50.8(20.9)***	59.8(18.7)***

On account of missing data numbers for each comparison may vary.

**Table 4.** Mean (SD) NHP and SGRQ scores by factors significantly associated with QoL at non-AECB with RV coefficient (against SGRQ total score; those > 1 bolded)

	Energy (N = 227)	Pain (N = 225)	Emotional reactions (N = 221)	Sleep (N = 226)	Social isolation (N = 228)	Physical mobility (N = 227)	SGRQ symptoms (N = 230)	SGRQ activity (N = 215)	SGRQ impacts (N = 219)	SGRQ total (N = 211)
Age (years)	<i>0.56</i>	<i>0.48</i>	<i>0.04</i>	<i>0.08</i>	<i>0.17</i>	<b><i>1.32</i></b>	<i>0.51</i>	<b><i>1.47</i></b>	<i>0.53</i>	(14.65)
<52	24.5(36.5)	3.34(11.9)	16.0(24.6)	19.9(29.3)	8.04(23.6)	7.27(15.1)	54.5(17.9)	28.3(23.6)	20.1(17.4)	29.0(17.2)
52-61	41.1(34.4)	5.40(15.7)	17.6(22.9)	28.1(30.0)	7.18(17.8)	11.1(13.6)	62.1(16.9)	42.6(24.5)	27.7(19.3)	37.7(17.9)
62-71	41.9(37.5)	11.9(22.6)	17.5(20.3)	23.8(26.9)	12.4(23.3)	19.3(23.0)	61.7(20.8)	53.9(23.0)	34.0(20.8)	44.8(18.3)
72+	55.7(42.0)***	17.0(26.0)***	21.1(26.1)	27.6(30.6)	15.8(22.3)**	32.3(30.0)***	68.1(20.7)**	61.7(24.3)***	39.8(21.1)***	51.1(19.1)***
Employed	<i>0.47</i>	<i>0.25</i>	<i>0.08</i>	<i>0.03</i>	<i>0.27</i>	<i>0.73</i>	<i>0.36</i>	<b><i>1.53</i></b>	<i>0.53</i>	(27.41)
No	47.5(39.2)	12.1(22.2)	19.8(23.8)	26.2(28.7)	13.6(23.0)	22.6(25.4)	63.2(21.0)	54.9(24.2)	34.8(20.9)	45.7(19.1)
Yes	27.8(36.0)***	4.34(16.0)***	14.7(23.1)	22.2(30.7)	5.21(18.3)**	7.96(15.0)***	58.5(15.7)*	29.0(24.0)***	21.0(17.7)***	29.9(17.4)***
Disability	<i>0.12</i>	<i>0.04</i>	<i>0.06</i>	<i>0.03</i>	<i>0.00</i>	<i>0.27</i>	<i>0.33</i>	<b><i>1.41</i></b>	<i>0.66</i>	(9.52)
No	40.2(39.1)	9.39(19.7)	18.7(24.2)	24.6(29.0)	10.7(21.2)	16.8(22.6)	60.7(19.4)	44.1(26.6)	29.0(20.0)	39.2(19.7)
Yes	48.4(38.8)	11.7(26.3)	15.1(19.4)	26.9(31.8)	10.7(24.0)	24.1(27.0)	67.3(20.2)	63.1(21.9)***	39.4(22.2)*	51.5(18.2)**
Air pollution (home)	<i>0.80</i>	<i>0.10</i>	<i>0.31</i>	<i>0.22</i>	<i>0.28</i>	<i>0.14</i>	<i>0.68</i>	<b><i>1.53</i></b>	<i>0.39</i>	(7.44)
No	44.1(39.8)	10.2(21.6)	19.2(24.0)	26.0(29.2)	11.9(22.6)	18.7(24.2)	62.9(19.3)	49.4(26.8)	31.6(20.6)	42.4(19.5)
Yes	26.0(31.3)*	6.75(13.1)	12.2(20.5)	18.7(29.5)	5.83(17.0)	14.2(19.3)	54.5(20.7)*	32.2(22.8)**	24.8(22.2)	32.0(20.2)*
Comorbidity	<i>0.51</i>	<i>0.75</i>	<i>0.35</i>	<i>0.29</i>	<i>0.58</i>	<i>0.73</i>	<i>1.03</i>	<i>0.79</i>	<i>0.86</i>	(8.57)
1	34.9(36.6)	6.12(17.6)	17.0(22.9)	23.7(29.9)	8.41(19.8)	13.4(19.4)	55.3(20.4)	40.1(27.2)	25.5(20.7)	35.8(20.4)
2	48.0(39.9)	7.96(16.1)	14.4(20.6)	25.0(26.9)	6.29(11.4)	15.8(22.5)	67.1(16.5)	48.8(29.1)	32.0(19.1)	42.2(19.3)
3	40.2(39.7)	11.7(21.8)	17.5(24.0)	21.9(27.6)	8.10(17.3)	23.0(26.8)	60.5(19.7)	50.5(22.6)	32.1(19.7)	42.1(16.3)
4-6	64.3(38.8)*	25.8(30.8)***	30.2(28.4)*	38.8(32.0)*	22.7(30.3)	35.0(28.3)***	75.1(15.3)***	66.0(20.0)**	47.0(22.1)***	57.4(17.9)***
CB severity	<i>0.46</i>	<i>0.02</i>	<i>0.10</i>	<i>0.12</i>	<i>0.11</i>	<i>0.19</i>	<i>0.86</i>	<b><i>1.05</i></b>	<i>0.80</i>	(13.77)
Mild	23.6(33.8)	8.14(15.2)	12.4(20.5)	15.9(24.0)	6.52(15.4)	13.7(21.1)	52.8(14.7)	37.9(25.3)	23.7(17.8)	33.5(17.6)
Moderate	44.6(41.1)	11.4(20.6)	22.3(26.4)	27.2(28.7)	15.5(26.9)	18.9(24.8)	59.4(18.8)	41.3(26.6)	27.3(19.1)	37.2(19.0)
Severe	66.2(35.4)	11.4(30.0)	22.8(30.7)*	28.9(31.9)	9.22(13.8)	31.2(24.3)***	70.9(20.0)***	61.2(21.8)***	40.7(22.7)***	51.4(18.7)***
Anthonisen	<i>0.65</i>	<i>0.29</i>	<i>0.07</i>	<i>0.02</i>	<i>0.01</i>	<i>0.43</i>	<i>1.91</i>	<i>0.66</i>	<i>1.12</i>	(3.94)
Type 1	44.1(42.8)	9.11(21.9)	17.8(23.8)	23.4(30.1)	10.0(21.0)	20.9(28.5)	66.7(16.6)	49.1(27.9)	30.2(21.1)	41.5(20.4)
Type 2	46.5(36.7)	12.5(21.6)	19.4(24.4)	25.5(28.3)	11.1(20.8)	19.9(22.9)	64.2(20.7)	50.2(26.3)	35.1(20.3)	44.4(19.3)
Type 3	32.6(38.0)*	7.56(19.1)	16.6(22.5)	24.8(30.3)	10.4(22.3)	13.8(19.6)	54.3(19.7)**	40.4(26.7)	25.0(21.0)**	35.1(19.8)*

On account of missing data numbers for each comparison may vary.

being reported by those who had reported atmospheric air pollution.

#### *Clinical factors*

The associations between deteriorating QoL and increasing previous AECB number, CB severity, and Anthonisen AECB grade were generally more consistent and stronger, and RV coefficients higher, in terms of the SGRQ, particularly the symptom domain (Tables 3 and 4).

#### *Change in QoL in terms of patient risk and clinical factors*

Examination of the change in QoL in terms of patient risk and clinical factors allows assessment of the instruments' responsiveness. In this respect, change in QoL would be expected to differ between risk and clinical categories. Table 5 shows the mean change in NHP and SGRQ score from AECB to non-AECB by categories of risk and clinical factors together with estimates of RV (relative to the SGRQ total domain, shown above each set of means). The change scores are presented in terms of QoL improvement from AECB to non-AECB, with a positive score representing an improvement and a negative score a mean deterioration in QoL.

No statistically significant differences were observed in terms of socio-demographic factors (data not shown). From Table 5 it is clear that the NHP, in all but the physical mobility domain, is more responsive than the SGRQ to QoL change related to air pollution both at home and at work, with those reporting such pollution reporting notably greater improvement in QoL by non-AECB. The SGRQ symptoms domain is particularly unresponsive in this regard: it has the lowest RV coefficient and the smallest mean difference between those with and without air pollution. The SGRQ is also generally less responsive than the NHP to the greater improvement in QoL reported by those with increasing severity of both physician-assessed and Anthonisen AECB grade and to increasing symptom number at AECB. With respect to all these factors, the RV coefficients were generally lower for the SGRQ than the NHP, this being particularly true for the SGRQ symptom domain for which the range of scores across the categories were noticeably low. In terms of the severity of

basic CB assessed at AECB, there was little association with SGRQ domain scores, with the NHP domain scores tending to improve more in those who had increasing degree of CB severity at AECB. Thus, the mean improvements in QoL from AECB to non-AECB as assessed by the SGRQ symptoms domain were  $-1.39$ ,  $0.26$ , and  $-0.12$  in those with mild, moderate, and severe CB respectively. The rating of basic CB severity at non-AECB (rated for 28%,  $n = 90$ , of the 320 patients only) was, however, more strongly related to SGRQ improvement at non-AECB, with greater improvements in SGRQ score (with the exception of the SGRQ symptoms domain and the NHP energy domain) being reported by those with milder rating at non-AECB. Slightly greater responsiveness of the SGRQ was also evident in relation to the number of AECBs in the previous year: the greater the number the significantly greater the improvement in SGRQ score by non-AECB.

## **Discussion**

This study reports on the HRQoL of a randomly selected sample of 320 patients with CB. HRQoL, using both a generic and a specific instrument, was assessed at the time of an AECB and approximately 6 months later at a stable phase (non-AECB). Of the 320 subjects, 150 provided QoL information at both assessment points, with 116 providing complete data. Although the data were not collected prospectively from the time of non-AECB, it enables an estimation of the effect of an AECB on QoL in CB patients and, in particular, a comparison of a generic and a specific instrument in the assessment of QoL.

There are a number of study strengths which include: the sampling frame used providing a general population sample of patients with CB; the fact that most of the recruited patients remained in the study; and the gathering of data on a wide variety of demographic, risk, and clinical factors. Potential limitations of the study include: the collection of QoL data on less than one half of the recruited patients; the fact that fewer patients provided QoL data at both assessments; the collection of some data as patient self-reports which were not independently verified; the subjective physician measurement of CB and AECB severity,

**Table 5.** Mean improvement in QoL by non-AECB in terms of patient factors at non-AECB with RV coefficient (against SGRO total score; those > 1 bolded)

	Energy (N = 200)	Pain (N = 194)	Emotional reactions (N = 187)	Sleep (N = 197)	Social isolation (N = 199)	Physical mobility (N = 195)	SGRQ symptoms (N = 165)	SGRQ activity (N = 148)	SGRQ impacts (N = 149)	SGRQ total (N = 143)
Air pollution	<b>2.40</b>	<b>1.94</b>	<b>1.70</b>	<b>1.20</b>	<b>1.38</b>	<b>0.52</b>	<b>0.27</b>	<b>0.79</b>	<b>0.71</b>	(4.99)
Home										
No	13.8(43.0)	1.94(20.8)	4.83(24.8)	8.35(31.0)	3.81(26.7)	6.94(22.5)	-0.65(22.1)	6.04(23.4)	7.28(21.1)	5.26(18.2)
Yes	<b>44.7(43.9)**</b>	16.6(32.0)*	20.4(27.9)**	24.7(37.1)*	18.6(29.9)*	14.7(27.8)	1.85(19.4)	17.1(21.7)*	16.5(17.2)	14.7(15.7)*
Work	<b>0.31</b>	<b>1.05</b>	<b>0.59</b>	<b>0.14</b>	<b>0.11</b>	<b>1.11</b>	<b>0.003</b>	<b>0.92</b>	<b>0.75</b>	(6.95)
No	17.0(43.7)	2.89(21.8)	6.14(25.3)	9.94(32.3)	5.50(28.5)	7.20(21.9)	0.32(21.7)	6.43(23.7)	7.68(21.1)	5.68(18.2)
Yes	35.1(51.7)	20.1(34.1)**	20.5(28.8)*	19.0(40.4)	12.0(24.3)	24.6(29.8)**	0.64(26.8)	26.9(18.3)*	24.0(16.9)*	22.1(14.8)*
AECB No.	<b>0.13</b>	<b>0.15</b>	<b>0.40</b>	<b>0.038</b>	<b>0.49</b>	<b>0.29</b>	<b>0.44</b>	<b>0.82</b>	<b>0.70</b>	(10.88)
0-1	7.70(48.5)	4.82(24.7)	-6.41(24.9)	5.77(33.9)	-9.05(28.3)	-6.39(22.0)	-13.0(21.1)	-12.6(26.7)	-7.21(30.5)	-10.6(24.2)
2-3	16.2(44.2)	0.55(22.0)	10.2(23.2)	11.3(32.0)	6.39(21.4)	6.50(23.6)	2.10(17.2)	10.9(21.0)	7.93(17.9)	7.80(15.2)
4+	23.2(43.4)	7.13(24.0)	8.78(27.6)*	12.1(32.2)	10.2(31.3)**	12.1(23.3)*	2.24(24.4)**	10.4(22.5)**	13.7(18.0)**	10.9(16.3)**
AECB grade	<b>3.43</b>	<b>0.13</b>	<b>1.78</b>	<b>3.42</b>	<b>3.05</b>	<b>2.03</b>	<b>0.03</b>	<b>1.95</b>	<b>0.14</b>	(1.73)
Mild	-6.06(37.4)	1.59(24.4)	-2.94(17.4)	-0.77(26.1)	-2.90(22.2)	-1.88(13.7)	-1.39(17.9)	-1.48(24.2)	8.84(18.7)	1.63(16.9)
Moderate	19.4(44.2)	3.90(21.9)	7.00(23.3)	8.25(31.0)	3.25(27.5)	8.52(21.7)	0.26(21.9)	12.0(23.4)	9.93(19.5)	9.23(17.0)
Severe	28.7(44.3)**	5.25(26.2)	12.3(33.1)*	22.7(35.1)**	15.4(28.6)**	12.2(29.4)*	-0.23(23.3)**	3.98(22.5)**	7.22(24.2)**	4.75(20.3)**
Anthonisen	<b>0.65</b>	<b>3.93</b>	<b>1.64</b>	<b>0.82</b>	<b>6.42</b>	<b>6.21</b>	<b>0.31</b>	<b>0.09</b>	<b>1.95</b>	(0.58)
Type 3	14.2(47.8)	1.69(24.3)	3.66(27.9)	8.60(33.5)	0.57(26.1)	4.83(22.6)	0.70(17.6)	7.29(25.6)	7.98(21.2)	9.73(19.6)
Type 2	18.4(41.1)	1.90(22.9)	7.66(23.3)	13.7(32.7)	4.73(27.5)	5.59(20.8)	-1.57(19.2)	8.63(22.3)	6.74(19.0)	5.81(17.5)
Type 1	21.5(44.4)	10.2(23.5)	10.5(25.5)	9.88(30.0)	14.2(25.1)*	15.5(26.5)*	-0.05(25.6)	8.69(22.3)	13.0(23.3)	6.60(17.4)
Symptom no.	<b>1.40</b>	<b>1.28</b>	<b>1.80</b>	<b>0.39</b>	<b>1.74</b>	<b>2.13</b>	<b>0.31</b>	<b>1.07</b>	<b>1.12</b>	(1.99)
1	-13.5(47.8)	-8.09(31.1)	-13.5(28.3)	-0.32(27.9)	-1.79(29.1)	-8.37(31.9)	-7.03(19.1)	-10.58(27.01)	4.39(20.8)	-2.37(15.6)
2	16.9(44.3)	3.03(21.7)	5.23(25.3)	8.93(33.3)	-0.50(28.3)	6.72(20.2)	-0.71(18.1)	6.95(23.2)	7.05(18.8)	5.68(16.5)
3	21.0(40.8)	3.49(20.7)	9.72(23.0)	13.2(32.2)	8.34(25.9)	7.31(20.9)	0.13(23.5)	9.21(25.0)	6.22(21.8)	5.60(20.0)
4	23.7(46.7)*	11.0(26.1)	11.1(27.8)*	12.8(32.1)	15.2(26.0)*	16.7(26.8)**	2.81(23.2)	10.6(19.1)	16.7(20.6)	12.6(16.8)
CB severity	<b>0.52</b>	<b>1.58</b>	<b>0.06</b>	<b>0.30</b>	<b>0.92</b>	<b>0.08</b>	<b>0.03</b>	<b>1.94</b>	<b>0.14</b>	(1.74)
AECB										
Mild	8.58(39.9)	-0.21(21.5)	5.24(19.9)	5.95(35.7)	-0.66(26.1)	7.76(17.3)	-1.39(17.9)	-1.48(24.2)	8.84(18.7)	1.63(16.9)
Moderate	21.3(44.4)	2.02(22.1)	7.67(24.1)	10.5(30.3)	4.79(25.1)	7.54(21.7)	0.26(21.9)	12.0(23.4)	9.93(19.5)	9.23(17.0)
Severe	16.7(46.9)	10.23(26.1)	6.43(32.4)	13.7(34.5)	10.6(33.0)	9.50(29.0)	-0.12(21.7)	3.98(22.5)	7.22(24.2)	4.75(20.3)
Non-AECB	<b>1.53</b>	<b>0.07</b>	<b>0.15</b>	<b>0.45</b>	<b>0.18</b>	<b>0.07</b>	<b>0.04</b>	<b>1.14</b>	<b>1.17</b>	(2.26)
Mild	34.6(34.8)	4.42(22.9)	9.86(21.8)	15.2(25.9)	7.36(24.6)	3.68(20.2)	1.40(14.4)	15.3(25.4)	14.2(17.0)	12.3(17.0)
Moderate	11.6(44.7)	4.87(21.2)	4.43(22.2)	6.14(24.5)	3.95(28.0)	6.57(18.4)	-2.07(30.9)	6.00(26.4)	7.04(20.1)	5.20(19.9)
Severe	0.57(39.7)*	1.10(19.9)	-7.88(22.7)	6.00(28.5)	11.1(21.0)	6.30(25.7)	0.05(19.8)	-8.08(21.5)*	-4.71(20.9)*	-4.91(19.2)

On account of missing data numbers for each comparison may vary.

although AECBs were also measured objectively in terms of Anthonisen criteria; and the prospective collection of data starting from the point of an AECB rather than non-AECB. This latter point means that the difference in QoL between the two assessment points is the improvement in QoL following resolution of an AECB, not the deterioration associated with development of an AECB, which is the more clinically relevant measure. This study thus only provides an estimate, although one likely to be good, of the deterioration associated with an AECB.

In terms of patient recruitment for the QoL study, any bias associated with the recruitment of only half of the patients from the main study is likely to be small since the selection process for the QoL study, even though in terms of the investigator rather than the patient, was random. In terms of the actual number of patients providing some QoL data at both assessments (150, with 116 providing complete data), this is not quite half of the number required from sample size calculations. However, the study is still relatively large in comparison with similar studies, with statistically significant associations between QoL scores and patient factors being observed. This suggests that although the patient numbers are smaller than those estimated to be needed, the study in fact does have sufficient statistical power.

A particular limitation of the study, however, in terms of the assessment of instrument responsiveness, is the long and variable period of time between assessments, combined paradoxically with the fact that one assessment was made during an AECB and the other during a stable phase. This limitation is related to the fact that all patients will thus be in better health at the stable phase, and thus the reliability of the instrument in terms of the response of patients whose condition has not changed markedly between assessments cannot be made. Such an analysis was recently undertaken by Paterson and colleagues who assessed subjects initially during an AECB and subsequently 1 week later, at which time both the patient and the physician assessed condition change [45]. Moreover, the present study was not designed to collect clinical data at non-AECB, since most patients returned the QoL forms at non-AECB by post. Thus it was not possible to assess the responsiveness of the QoL instruments in terms of change in

clinical parameters. Our assessment of instrument responsiveness was made in terms of patient factors at AECB, with the general hypothesis that patients in poorer health would show greater improvement by non-AECB. This hypothesis was generally supported by the data at least with regard to the NHP; the SGRQ appeared less responsive. In addition, since measurements of pulmonary function are not routinely undertaken by general practitioners, with the exception of Anthonisen AECB severity there are no objective measurements of pulmonary function with which to compare the QoL scores.

Instrument validity has been defined as 'the extent to which an instrument measures what it is supposed to measure and does not measure what it is not supposed to measure' [45]. Responsiveness and sensitivity are two of the other most important scale attributes [2]; an instrument clearly should be able to respond to changes in a patient's condition (responsiveness) and detect clinically relevant differences between patients (sensitivity). An instrument that lacks these two properties will be unable to detect important changes in patients, such as those accompanying an AECB. There is evidence, however, that CB symptoms and physiological parameters show only a moderate relationship with QoL [9, 14, 54–57]. As a consequence, assessment of the validity of the SGRQ at AECB should not be undertaken solely in terms of its association with symptoms. Thus, the absence of objective data on pulmonary function in this study may not be a major limitation. Instead, comparison of SGRQ scores with those of a generic QoL instrument such as the NHP may provide useful information in terms of the validity of the SGRQ, and in particular, information of attributes such as its sensitivity and responsiveness to QoL change. The generic NHP is a suitable generic measure to use in this assessment since, while there has been some evidence that the subscale scores are not significantly correlated with traditional measures of respiratory function [19, 54], it has been shown to have acceptable internal consistency and construct validity in patients with asthma and COAD in general practice [40] and to have abilities similar to the SF-36 in discriminating different levels of respiratory impairment [58].

The data from this study suggest that significant improvement in QoL follows an AECB. This im-

provement was evident in terms of both the SGRQ and the NHP, with patients reporting poorer QoL at the time of the AECB than at non-AECB. In respect of the SGRQ total score, which declined by around six and a half points by non-AECB, it has been noted that a change in score exceeding four points is clinically significant [59], with absolute scores of around 12 (95% CI: 9–15) being regarded as normal [52]. Even at non-AECB the patients in this study reported total scores of around 42.

However, while the improvement in QoL scores by non-AECB reached statistical significance for all NHP domains, there was little change in the SGRQ symptom domain. This reflects the fact that the questions in this domain relate to symptoms experienced over the previous year and not to current symptoms. Thus this domain was not employed in a clinical trial of ciprofloxacin vs. standard antibiotic care in CB patients with an initial as well as recurrent AECBs [37]. Moreover, in the present study the percentage improvement in QoL from AECB to non-AECB was greater in terms of the NHP than in all domains of the SGRQ, although this being offset by the greater variability in NHP scores.

The correlations within and between the two instruments were evaluated using an MTMM matrix. Such matrices have been used in similar studies to compare the psychometric properties of different QoL measures [60, 61]. The correlations between the same domains at AECB and non-AECB were slightly higher for the SGRQ implying that this instrument is measuring more of the same construct than the NHP at the two assessments. This is consistent with the lesser degree of change between the SGRQ scores at the two occasions and the lower observed correlations between the NHP and SGRQ domains at AECB than at non-AECB, suggesting that the two instruments are more closely measuring the same construct at non-AECB than at AECB.

Moreover, the high within-instrument, across domain, correlations for the SGRQ at both assessments suggest that the different SGRQ domains measure essentially the same construct at both AECB and non-AECB; the divergent validity of the SGRQ domains is low. In contrast, high correlations were not observed between all NHP domains: high correlations were observed at both

assessments between like domains (physical and emotional/social), with correlations of a much smaller magnitude being observed between unlike domains. This illustrates both convergent and divergent validity of the NHP with like domains measuring similar aspects of QoL and different domain types measuring different aspects.

However, a high correlation between two instruments does not necessarily mean that the instruments agree [62], and in particular, that they are sensitive measures or produce similar results in terms of responsiveness. Thus in order to explore the sensitivity of the instruments, the scores were further examined in terms of their relationships with patient socio-demographic, risk, and clinical factors. The responsiveness of the instruments was assessed by examining QoL change in relation to the same factors. The results of these analyses suggested that while both instruments were associated with similar factors (as also observed in other studies using the NHP and the SGRQ [35, 37]), the SGRQ in all domains was a more sensitive instrument at both AECB and non-AECB: the differences in means between the groups were generally larger and more statistically significant, and the RV coefficients larger. Such increased sensitivity of the SGRQ would be expected given that the instrument is specific to COAD and thus designed to assess the QoL of such subjects. This greater sensitivity of the SGRQ is also an example of ‘known groups validation’. This is based on the principle that specified groups of patients may be anticipated to score differently from others, and the instrument should be sensitive to these differences.

In terms of responsiveness, however, the study suggests that in general the NHP is more responsive than the SGRQ to the QoL change accompanying an AECB. For example, the RV coefficients were higher for the NHP domains in terms of air pollution at home (but not air pollution at work), Anthonisen AECB grade (but not physician-assessed AECB grade and previous number of AECBs), number of symptoms, and CB severity at AECB (but not CB severity at non-AECB). In particular, the SGRQ symptoms domain appeared to be particularly non-responsive, the change scores of which did not appear to be associated strongly, if at all, to patient risk and clinical factors, having with low RV coefficients.

In conclusion, the results of this study highlight the detrimental effect of AECB on HRQoL. The association between the severity of the AECB and the severity of the basic CB [11] is evidenced by those subjects who had more severe AECBs in terms of Anthonisen grade reporting poorer HRQoL at a stable phase approximately 6 months later. The nature of the effect of AECB on HRQoL and the factors associated with it are discussed in more detail in our previous paper [49]. The observations suggesting that the SGRQ in general is not as sensitive as the NHP to QoL change is consistent with the smaller change of the SGRQ from AECB to non-AECB and the higher correlation between the SGRQ scores at the two assessments. Taken together with the greater sensitivity of the SGRQ to differences in patient clinical and risk factors at non-AECB (and to a slightly lesser extent at AECB) this suggests that the SGRQ is effective at detecting general limitations in QoL associated with CB, but is limited in terms of its effectiveness at detecting QoL changes associated with symptom exacerbations. This is particularly evident in terms of the SGRQ symptoms domain and is consistent with the nature of the questions within this domain which assess symptoms over the previous year and not specifically those at the time of AECB. Thus while the domain is sensitive to differences in terms of socio-demographic, risk, and clinical factors at both AECB and non-AECB (associations which are similar at both AECB and non-AECB), the domain is not sensitive to the QoL changes that accompany an AECB. Thus the specific conclusion from this study is that the SGRQ symptoms domain in particular is not an appropriate measure for use in the assessment of HRQoL at AECB. This suggests either that the domain be excluded from such assessment or that the domain questions be reworded so as to make them applicable to a shorter time frame.

## References

1. Epstein RS, Sherwood LM. From outcomes research to disease management: A guide for the perplexed. *Ann Intern Med* 1996; 124: 832–837.
2. Fayers PM, Machin D. *Quality of Life: Assessment, Analysis and Interpretation*. Wiley, 2000.
3. Jenkinson C. Health status and mood state in a migraine sample. *Int J Social Psychiat* 1990; 36: 42–48.
4. Ball P, Make B. Acute exacerbations of chronic bronchitis. An international comparison. *Chest* 1998; 113: 199S–204S.
5. Williams SJ. Chronic respiratory illness and disability: A critical review of the psychosocial literature. *Soc Sci Med* 1989; 28: 791–803.
6. Woolcock AJ. Epidemiology of chronic airways disease. *Chest* 1989; 6: 302–306.
7. Law MR, Morris JK. Why is mortality higher in poorer areas and in more northern areas of England and Wales? *J Epidemiol Commun Health* 1998; 52: 344–352.
8. Garibaldi RA. Epidemiology of community acquired respiratory tract infections in adults: Incidence, etiology and impact. *Am J Med* 1995; 78: 32–37.
9. Lehnert H, Schuster H-P. *Innere Medizin*, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1998; 852.
10. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1418–1422.
11. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1: 1645–1648.
12. Moody L. Psychophysiologic correlates of quality of life in chronic bronchitis and emphysema. *Western J Nurs Res* 1991; 13(3): 336–362.
13. Curtis JR, Deyo RA, Hudson LD. Pulmonary rehabilitation in chronic respiratory insufficiency. 7. Health related quality of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994; 49: 162–170.
14. Rutter BM. Some psychological concomitants of chronic bronchitis. *Psychol Med* 1977; 7: 459–464.
15. Dudley DL, Glaser EM, Jorgenson BN, Logan DL. Psychosocial concomitants to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. Part 1: Psychosocial and psychological considerations. *Chest* 1980; 77: 413–420.
16. McSweeney AJ, Grant I, Heaton RK, Adams KM, Timms RM. Life quality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1982; 142: 473–478.
17. McSweeney AJ. Assessing the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: NK Wenger, ME Mattson, CP Furberg, J Elinson (eds), *Assessment of Quality of Life in Clinical Trials of Cardiovascular Therapies*. New York: Le Jacq, 1984.
18. Morgan MDL. Experience of using the CRQ (Chronic Respiratory Questionnaire). *Respiratory Medicine* 1991; 85 (Suppl B): 23–24.
19. Guyatt GH, Townsend M, Keller J, Singer J, Nogradi S. Measuring functional status in chronic lung disease: Conclusions from a randomized controlled trial. *Respir Med* 1989; 85: 17–21.
20. Fishman AP. Pulmonary rehabilitation research. *Am J Crit Care Med* 1994; 149: 825–833.
21. Bowling A. *Measuring Disease – A review of disease specific quality of life measurement scales*. Open University Press, 1995; 149–174.
22. Van Schayck CP, Dompeling E, Rutten MP, Folgering H, van den Boom G, van Weel C. The influence of an inhaled

- steroid on quality of life in patients with asthma or COPD. *Chest* 1995; 107: 1199–1205.
23. Taytard A, Cousson F. Symptoms and life of patients with chronic bronchitis. Preliminary results. *Rev Pneumol Clin* 1996; 52: 379–385.
  24. Maille AR, Koning CJ, Zwinderman AH, Willems IN, Dijkman JH, Kaptein AA. The development of the 'Quality-of-life for Respiratory Illness Questionnaire (QOL-RIQ)': A disease-specific quality-of-life questionnaire for patients with mild to moderate chronic non-specific lung disease. *Respir Med* 1997; 91: 297–309.
  25. DiLorenzo G, Morici G, Drago A, et al. Efficacy, tolerability, and effects on quality of life of inhaled salmeterol and oral theophylline in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Ther* 1998; 20: 1130–1148.
  26. Del Donno M, Olivieri D. Mucoactive drugs in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53: 714–719.
  27. Laitinen LA, Koskela K and the Expert Advisory Group. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: Finnish National Guidelines for Prevention and Treatment 1998–2007. *Respir Med* 1999; 93: 297–332.
  28. Muhlig S, Petermann F. Illness specific data collection on quality of life of patients with asthma and chronic obstructive bronchitis. *Rehab Stuttg* 1998; 37: XXV–XXXVIII.
  29. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center, 1993.
  30. Gift AG, Shepard CE. Fatigue and other symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Do women and men differ? *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1999; 28: 201–208.
  31. Schlenk EA, Erlen JA, Dunbar-Jacob J, et al. Health-related quality of life in chronic disorders: A comparison across studies using the MOS SF-36. *Qual Life Res* 1998; 7: 57–65.
  32. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991; 85: 25–31.
  33. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: The St George's Respiratory Questionnaire. *Amer Rev Respir Dis* 1992; 145: 132–137.
  34. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Cole PJ, Wilson R. Validation of the St George's Respiratory Questionnaire in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 536–541.
  35. Ferrer M, Alonso J, Prieto L, et al. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: The Spanish example. *Eur Respir J* 1996; 9: 1160–1166.
  36. Engstrom CP, Persson LO, Larsson S, Sullivan M. Reliability and validity of a Swedish version of the St George's Respiratory Questionnaire. *Eur Respir J* 1998; 11: 61–66.
  37. Monso E, Rosell A, Bonet G, et al. The impact of bronchial colonization in the quality of life of patients with chronic, stable bronchitis. *Med Clin Barc* 1998; 111: 561–564.
  38. Monso E, Fiz JM, Izquierdo J, et al. Quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease: Correlation with lung and muscle function. *Respir Med* 1998; 92: 221–227.
  39. Grossman R, Mukherjee J, Vaughan D, et al. A 1-year community-based health economic study of ciprofloxacin vs usual antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis: The Canadian Ciprofloxacin Health Economic Study Group. *Chest* 1998; 113: 131–141.
  40. Vernenegre A, Martin J, d'Arco X, et al. Impact on the quality of life of respiratory symptoms and airway obstruction in an agricultural population. *Rev Mal Respir* 1995; 12: 615–621.
  41. Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR, Alpers JH. Effects of long-term oxygen therapy on quality of life and survival in chronic airflow limitation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54: 193–196.
  42. Jans MP, Schellevis FG, van-Eijk JT. The Nottingham Health Profile: Score distribution, internal consistency and validity in asthma and COPD patients. *Qual Life Res* 1999; 8: 501–507.
  43. Hunt SM, McKenna SP, Williams J. Reliability of a population survey tool for measuring perceived health problems. A study of patients with osteoarthritis. *J Epidemiol Comm Health* 1981; 35: 297–300.
  44. Hunt SM, McEwen J, McKenna SP, Backett EM, Pope C. Subjective health of patients with peripheral vascular disease. *The Practitioner* 1982; 226: 133–136.
  45. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Williams J, Papp E. The Nottingham Health Profile: Subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med* 1981; 15: 221–229.
  46. Doll HA, Black NA, Flood AB, McPherson K. Criterion validation of the Nottingham Health Profile: Patient views of surgery for Benign Prostatic Hypertrophy. *Soc Sci Med* 1993; 37: 115–122.
  47. Paterson C, Langan CE, McKaig GA, et al. Assessing patient outcomes in acute exacerbations of chronic bronchitis: The measure yourself medical outcome profile (MYMOP), medical outcomes study 6-item general health survey (MOS-6A) and EuroQol (EQ-5D). *Qual Life Res* 2000; 9: 521–527.
  48. Rychlik R, Pfeil T, Daniel D, Mast O, Thate-Waschke I, Lorenz J. Zur sozioökonomischen Relevanz acuter Exacerbationen der chronischen Bronchitis in der Bundesrepublik Deutschland. *DMW* 2001; 126: 353–359.
  49. Doll H, Grey-Amante P, Duprat-Lomon I, et al. Quality of life in acute exacerbation of chronic bronchitis: Results from a German population study. *Respir Med* 2002; 96: 39–51.
  50. Anthonsen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196–204.
  51. Hunt S, McKenna S, McEwen J. The Nottingham Health Profile User's Manual. Manchester: Gaten Research and Consultancy, 1989.
  52. St George's Health Status Research Team. The St George's Respiratory Questionnaire Manual. St George's Hospital, London, March 2001.



53. Ware JE, Kemp JP, Buchner DA, Singer AE, Nolop KB, Goss TF. The responsiveness of disease-specific and generic health measures to changes in the severity of asthma among adults. *Qual Life Res* 1998; 7: 235–244.
54. Alonso J, Anto JM, Gonzales M, Fiz JA, Izquierdo J, Morera J. Measurement of a general health status of non-oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease patients. *Med Care* 1992; 30: 125–135.
55. Ketelaars CAJ, Schlösser R, Mostert H, Huyer Abu-Saad H, Halfens RJG, Wouters EFM. Determinants of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 39–43.
56. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1283–1289.
57. Okubadejo AA, Jones PW, Wedzicha JA. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxemia. *Thorax* 1996; 51: 44–47.
58. Prieto L, Alonso J, Ferrer M, Anto JM. Are results of the SF-36 health survey and the Nottingham Health Profile similar? A comparison in COPD patients. *Quality of Life in COPD Study Group. J Clin Epidemiol* 1997; 50: 463–473.
59. Jones PW. Issues concerning health-related quality of life in COPD. *Chest* 1995; 107: 187–193.
60. Greenwald HP. The specificity of quality-of-life measures among the seriously ill. *Med Care* 1987; 25: 642–651.
61. King MT, Dobson AJ, Harnett PR. A comparison of two quality-of-life questionnaires for cancer clinical trials: The Functional Living Index-Cancer (FLIC) and the Quality of Life Questionnaire Core Module (QLQ-C30). *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 21–29.
62. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307–310.

*Address for correspondence:* Helen A. Doll, Oxford Outcomes, The old Barn, Jericho Farm, Cassington, Oxford, OX29 4S2, UK  
Phone: +44-1865-734370; Fax: +44-1865-734371  
E-mail: helen.doll@oxfordoutcomes.com

# Outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): strengths and limitations

Thomas Glaab<sup>1</sup>, Claus Vogelmeier<sup>2</sup> and Roland Buhl\*<sup>1</sup>

## Abstract

Current methods for assessing clinical outcomes in COPD mainly rely on physiological tests combined with the use of questionnaires. The present review considers commonly used outcome measures such as lung function, health status, exercise capacity and physical activity, dyspnoea, exacerbations, the multi-dimensional BODE score, and mortality. Based on current published data, we provide a concise overview of the principles, strengths and weaknesses, and discuss open questions related to each methodology. Reviewed is the current set of markers for measuring clinically relevant outcomes with particular emphasis on their limitations and opportunities that should be recognized when assessing and interpreting their use in clinical trials of COPD.

## Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous, multi-component disease associated with significant clinical burden. Though the presence of air-flow limitation is well recognised as the pathophysiological basis, COPD as a complex disorder requires a multifaceted approach with regard to clinical assessment and response to therapy. This has prompted an intense search for clinical trial endpoints that may adequately reflect the success or failure of treatment. Current methods for assessing COPD progression mainly rely on lung function tests with a particular focus on forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>). However, clinical and patient-reported outcome measures such as dyspnoea, exercise capacity, physical activity, exacerbations, health status and mortality have been recognized and applied as an essential part of the clinical assessment of COPD beyond FEV<sub>1</sub> measurements [1,2] (figure 1).

In recent years, a profound analysis of available outcomes and markers has been provided by the scientific community [3,4]. The objective of this review is to provide a concise overview of the feasibility, strengths and limitations of major outcome measures commonly applied in current COPD trials.

## Lung function: forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>)

### Relevance

It is well established that patients with COPD lose lung function at a steeper rate than subjects without COPD. Post-bronchodilator forced expiratory volume (FEV<sub>1</sub>) is the single most important marker to determine severity and treatment algorithms in COPD. The decline of FEV<sub>1</sub> over time has been traditionally used to indicate disease progression.

### Measures

The diagnosis, staging and treatment of COPD in current guidelines is based on the fixed ratio of FEV<sub>1</sub>/FVC (forced vital capacity) and the percentage predicted FEV<sub>1</sub> value.

The methodology for measuring forced expiratory maneuvers by spirometry has been standardized by ATS/ERS [5]. Specific training to yield reproducible and reliable results is mandatory.

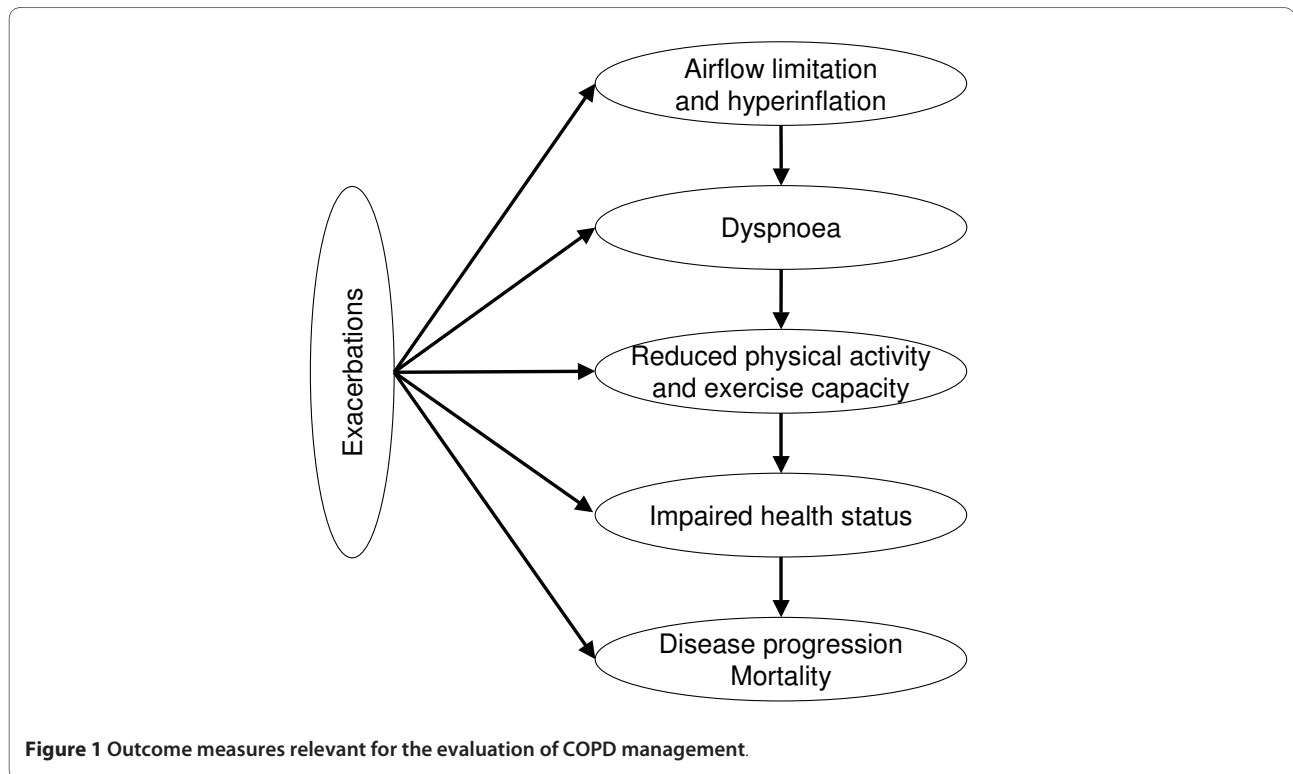
### Strengths

- FEV<sub>1</sub> and FVC measurements are highly reproducible if performed adequately.
- Reduction in lung function is a risk factor for all cause and cardiovascular mortality [6-8], and impaired health status [9].
- Spirometry supports confirmatory detection of early stages of COPD when respiratory symptoms are often

\* Correspondence: r.buhl@3-med.klinik.uni-mainz.de

<sup>1</sup> Pulmonary Department, University Hospital, Johannes Gutenberg-University, Mainz, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



**Figure 1** Outcome measures relevant for the evaluation of COPD management.

absent, thus creating the opportunity of early intervention [10].

#### **Limitations**

- FEV<sub>1</sub> measurements are based on an artificial manoeuvre and do not always correlate with clinically relevant outcomes such as dyspnoea, health status, exercise capacity, or exacerbations [4,11].

- Patients with similar FEV<sub>1</sub> may represent different underlying phenotypes.

- Reference equations for lung function by European Community for Coal and Steel are disputed and limited in predicting lung function in the general population [12].

- Changes in lung volumes can occur without concomitant changes in FEV<sub>1</sub> and are more closely related than FEV<sub>1</sub> changes to exercise performance [13].

- No minimal important difference (MID) has been established yet. It was suggested that an appropriate range of values for the MID for FEV<sub>1</sub> might be 100-140 mL [4] but the MID for FEV<sub>1</sub> remains poorly defined for COPD [14].

#### **Open Questions and Outlook**

FEV<sub>1</sub>, while a crucial marker, is far from being the only measure to comprehensively characterize patients with COPD. Additional outcome measures are usually needed to assess the clinical benefit of therapeutic agents. The relationships between changes in airway structure and measures of lung function require further investigation.

#### **Lung volumes**

##### **Relevance**

Changes in absolute lung volumes can occur in COPD patients even in the absence of FEV<sub>1</sub> changes. Progressive hyperinflation due to airflow limitation and loss of lung elastic recoil not only increases the work required during inspiration but also profoundly decreases the ventilatory reserve and increases the sense of effort and dyspnoea [15].

The assessment of absolute lung volumes has been standardized but is technically more demanding than simple spirometry. Specific training to yield reproducible and reliable results is essential.

##### **Measures**

Static lung hyperinflation and its increase during exercise (dynamic hyperinflation) are measured as elevations of total lung capacity (TLC), functional residual capacity (FRC), residual volume (RV) and as a decrease in inspiratory capacity (IC). The variability of lung volume measurements has been reviewed elsewhere [16].

##### **Strengths**

- Indices of dynamic hyperinflation correlate better than FEV<sub>1</sub> with activity limitation and exertional dyspnoea [13,15] and pharmacological and surgical lung volume reduction have been associated with improvements in exercise performance and dyspnoea [17,18].

- A severely reduced IC/TLC ratio with a threshold value of 25% has been shown to predict mortality in COPD patients [19].

**Limitations**

- Body plethysmography remains the gold standard for the measurement of lung volumes such as TLC, FRC and RV. Spirometrically derived assessments of lung hyperinflation are more difficult to interpret in the absence of simultaneous bodyplethysmographic volume measurements to rule out a concomitant restrictive ventilatory disorder [15].

- The reproducibility of FRC, IC and RV in absolute values has yet to be demonstrated. Measurement of IC alone is not a reliable marker of lung hyperinflation and does not consistently reflect changes in FRC or TLC [15].

- Neither a standardized classification for the assessment of severity of hyperinflation nor a MID have been established yet. In practice, values of RV, TLC and FRC exceeding 120-130% of the predicted value are regarded to be clinically relevant, but these cut-offs are not validated.

- The natural course of dynamic hyperinflation in COPD is unknown and seems likely to be highly variable among COPD patients [15].

**Open Questions and Outlook**

In the absence of any consensus on the definition and/or severity of hyperinflation, it has been proposed that hyperinflation - preferentially expressed as % predicted-should be specified in terms of the volume compartment referred to and the measuring method used [12]. So far, there have been no studies aimed at exploring the longitudinal course of dynamic hyperinflation and its impact on the course of the disease in COPD patients.

**Exercise Capacity and Physical Activity**

**Relevance**

Reduced exercise capacity is considered to be a consequence of airflow obstruction, primarily because of dynamic hyperinflation occurring during exercise. Reduced physical activity of patients is a result of COPD,

but at the same time promotes worsening and progression of the disease [20].

**Measures**

There are different approaches to determine the exercise capacity or activity levels of COPD patients (table 1): Higher exercise tolerance measured via laboratory or field tests can be translated to higher levels of activity. In addition, physical activity during daily life can be assessed directly by measuring energy expenditure or by mechanical assessment of movement.

**Exercise Capacity**

**6-Minute Walk Test (6MWT)**

Measurement of the distance walked during a 6-minute period on a level surface [21]. The principal outcome of this self-paced test is the distance covered. The MID is estimated to be 54-80 meters [27].

**Strengths**

- 6MWT is relatively simple to perform and well tolerated.

- 6MWT reflects everyday life-like activity.

- 6MWT is validated and standardized [28].

- The test results correlate with lung function, health status, and maximal VO<sub>2</sub> [29], and have shown to be predictive for mortality [30].

**Limitations**

- There are many sources of variability, e.g. patient's motivation, weight, height, age, sex, co-morbidities, and day-to-day variability [28].

- 6MWT was significantly reduced only in COPD patients with GOLD stages III and IV [26,31].

- Assessment of the 6MWT is associated with spatial requirements and is personnel- and time-consuming.

- Standards of 6MWT are not always realisable. This might influence the results, e.g. shorter corridors reduce the distance covered because of time-consuming change in direction.

- Learning effect: Walking distance is up to 17% higher for a second test performed a day later [28].

**Table 1: Different methods to determine exercise capacity or activity levels in COPD**

	Measure	Reference
field tests to determine exercise capacity	6-Minute Walk Test	[21]
	Shuttle Walk Test	[22,23]
laboratory tests to assess exercise capacity	bicycle ergometer	[24]
	treadmill	[25]
assessment of activity levels	accelerometer	[26]

### **Shuttle Walk Test (SWT)**

There are two forms of assessment: In the Incremental Shuttle Walk Test, walking speed is set by the frequency of an acoustic signal. The frequency increases progressively until patients can no longer pick up the pace. The principal outcome is the distance covered. The MID is estimated to be 47.5 meters [32].

The Endurance Shuttle Walk Test has been developed to determine sub-maximal exercise capacity with the acoustic signal frequency being constant throughout the walk [23]. The principal outcome is the duration of exercise. No MID has yet been described.

#### **Strengths**

- SWT is relatively simple to perform and well-tolerated.
  - Learning effects are minimal.
  - Walking pace is externally controlled.

#### **Limitations**

- Instructions for SWT are time consuming.
  - The test is less extensively validated than the 6MWT. Solid evidence for validity still has to be provided [27,33].
  - SWT does not reflect common daily activities that require endurance and pacing.

#### **Ergometry**

To evaluate the exercise response, bicycle-ergometer or treadmill are commonly used in two different test modes. In incremental-workload tests, work-rate is increased progressively as a mild continuous ramp under computer control with the principal outcome being the distance covered. Alternatively, constant-workload tests have been performed at sub-maximal levels of exercise intensity which is typically set between 75% and 85% of the maximum workload during incremental tests [20]. The principal outcome is the duration of workload.

Reasons for break-off, e.g. leg discomfort vs. breathlessness, provide additional insights [34].

#### **Strengths**

- Standardized protocols are available [35].
  - Treadmill walking reflects an activity of daily living.
  - Cycle ergometer is less prone to introduce movement or noise artefacts into measurements than treadmill, and electrocardiogram and blood pressure are generally easier to measure [35].
  - Additional physiological and clinical variables, such as peak O<sub>2</sub> uptake, CO<sub>2</sub> output, minute ventilation, heart rate, dyspnoea, and leg discomfort can be determined in parallel.

#### **Limitations**

- The workload not only depends on speed and inclination of the treadmill but also on the weight of the subject and pacing strategy. Body weight has much less effect on bicycle ergometry performance [30].
  - Cycling is less closely related to the patient's activities of daily living.

- Resources: Ergometers are relatively expensive, treadmills require much space.

- No MID has been established yet.

### **Physical Activity**

#### **Sensors for physical activity**

The methods that are available to quantify physical activity in daily life include direct observation, assessment of energy expenditure, and the use of physical activity questionnaires or motion sensors. In particular, motion sensors are practical tools for clinical trials or practice. Accelerometers are electronic devices that record energy expenditure or mechanically assess movement. The devices are usually worn on patients' arm or waist. Accelerometers read out stored data as movement intensity and as quantity and can also provide data on body posture.

#### **Strengths**

- Accelerometers generate objective data by determination of quantity and intensity of body movements.
  - Significant limitations of physical activity can already be detected in patients with moderate COPD (GOLD stage II) [31].

#### **Limitations**

- Solid evidence for reliability, validity and responsiveness for different types of accelerometers still has to be provided [26,31].
  - Some activity sensors are poorly accepted by patients [36].
  - Variability in sensitivity among accelerometers of a given model has been detected [37].
  - Accelerometers may be sensitive to artefacts like car vibrations [26].
  - Activity sensors may actually fail to accurately capture the inactive life style of patients with COPD [38].
  - Physical activity patterns vary from day to day and between week-days and weekend due to the patient's health, or external factors [31]. In long-term studies, another source of variability may be seasonal climate changes, hours of daylight and weather [38].
  - Observation bias: a greater level of activity may be induced during the measurement period that results in overestimation of the activity [39]. On the other hand, underreporting bias may evolve from poor compliance [26,39].
  - No MID has been established yet.

#### **Open questions and outlook**

Exercise capacity is an important clinical outcome in interventional trials of COPD, but it is still debatable what is the most valid, reliable, and responsive measurement of changes within subjects.

Physical activity may become a key outcome measure not only in clinical trials of COPD, but also in rehabilitation programs and for patients' self-management. Even

though the technical assessment of physical activity is improving rapidly, not all new techniques have been developed to the point where their clinical utility has been validated.

Little is known about the agreement of exercise capacity as measured using different methods. Therefore, indirect comparisons of treatment effects on exercise capacity are obscured by different methods of assessment applied in various trials.

## Dyspnoea

### Relevance

For patients with COPD, dyspnoea is the most frequent complaint for which they seek medical attention. However, dyspnoea is a subjective measure that poorly correlates with objective assessments of lung function, exercise capacity, and other outcomes [1].

### Measures

Different approaches have been used to measure dyspnoea in clinical trials, amongst which the BDI/TDI, Borg-Scale, and MRC are applied most often (table 2).

### Baseline Dyspnoea Index/Transition Dyspnoea Index (BDI/TDI)

The BDI and TDI represent one of the most commonly applied instruments for dyspnoea rating in clinical trials, describing symptoms at a single point in time (e.g., baseline (BDI)), and measuring changes in breathlessness from this baseline state over time (TDI) [40].

BDI and TDI ratings are obtained in the course of an interview conducted by an experienced observer, who asks open-ended questions about the patient's experience of breathlessness during everyday activities, which are then translated into numerical values.

### Strengths

•BDI and TDI ratings provide multi-dimensional measurements of breathlessness (functional impairment, magnitude of task, and magnitude of effort) related to activities of daily living.

•A MID with a difference of 1 unit for the mean total score being considered clinically meaningful is available though it is mainly based on retrospective data analysis [41,42].

### Limitations

•Interviewer bias: Neither interviewer questions nor the translation of patients' answers to ratings are standardized, enforcing thorough interviewer training.

•Recall bias: The patient has to recall baseline state (BDI) in order to answer questions regarding the TDI.

•Assessment bias: Interviewer blinding to patients' clinical status is necessary to prevent assessment bias.

### Medical Research Council (MRC) Scale

The MRC dyspnoea scale was developed as a simple and standardised method of categorising disability in COPD [4].

The patient selects a grade on the self-applied 5-point instrument that describes everyday situations or activity levels provoking breathlessness and impairment. A MID has not been established.

### Strengths

•The method has been widely used in the past [43-46].

### Limitations

•A possible underestimation bias due to avoidance of exertion has to be taken into account [47].

•The MRC is relatively insensitive to change, e.g. due to therapeutic intervention [48,49].

•There are relatively scarce clinical data on validation, responsiveness, and sensitivity [43].

### Borg-Scale (CR-10)

The CR-10 or Borg-Scale has been developed primarily as an objective tool to measure exertional dyspnoea in COPD patients [50,51]. Although the 10-point category ratio scale is easy to use, concise and detailed instructions for patients are indispensable for appropriate application [52]. Based on retrospective analysis, a MID for the Borg-Scale in the range of 1 unit has been discussed [4].

### Open Questions and Outlook

More research is needed to optimize and validate questionnaire items including direct patient involvement in instrument generation to improve their utility in clinical trials. Little is known about the impact of concomitant disorders on outcomes, e.g. if disorders such as anxiety or depression influence perceived dyspnoea and - if so - to which extent those instruments applied today reflect that influence. Furthermore, studies are needed to show

**Table 2: Dyspnoea measurement scales**

	Type of scale	Type of stimulus	Items	Administration
BDI/TDI	multi-dimensional	everyday activities	8/9	interview
MRC-Scale	uni-dimensional	everyday activities	1	self-administered by patient
Borg-Scale	uni-dimensional	under exertion	1	self-administered by patient

BDI: Baseline Dyspnoea Index; TDI: Transition Dyspnoea Index; MRC: Medical Research Council.

which of the existing methodologies, e.g. questions or word lists, should be preferred in the context of COPD.

## Health Status

### Relevance

Health-status is considered one of the main patient-related outcomes in clinical trials. It is important to make a distinction between quality of life (QoL), which is unique to the individual, and health status measurement, which is a standardized quantification of the impact of disease [53].

### Measures

Health-status as a concept of high complexity is assessed indirectly and requires the application of specially designed questionnaires (table 3).

#### St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

The SGRQ was originally developed to measure health status in patients with respiratory disease, e.g. COPD or asthma [54]. A COPD-specific version is available [55].

The SGRQ covers domains of symptoms (frequency and severity of respiratory symptoms), activity (effects on and adjustment of everyday activities), and psychosocial impact, from which a total score with a possible maximum of 100 points is calculated.

The MID was assessed by various methods. Changes of 2 to 8 points were considered clinically meaningful, with a value of 4 applied most often [56].

### Strengths

- The SGRQ has been widely used in clinical trials as a secondary endpoint to assess the effects of treatment and management interventions on health status in COPD.

- It may be considered a quasi standard in clinical trials.

### Limitations

- The instrument is time-consuming to implement and is therefore of limited applicability in day-to-day clinical practice.

- There is a trend bias due to non-poled questions (first possible answer is usually "yes" and indicates worse health-status) [57].

- The processing of missing answers is unsatisfactory. A missing answer is considered as if the patient had answered "no" (indicating better health-status) [57].

- SGRQ scores were shown to be influenced by subjects' sex, age, education, and by comorbidities [58].

- Suitability of MID for individual patients as opposed to patient group comparisons has yet to be shown.

- Linearity of differences between SGRQ values has not been shown, especially not in different stages of severity. Thus, it is unknown, whether a reduction in SGRQ total score by 4 points (e.g. from 44 to 40) represents a subjective improvement in health status equivalent to a reduction from 64 to 60.

- There is little published empiric evidence supporting the MID of four points [59].

#### Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ)

The CRQ measures physical-functional and emotional limitations due to chronic lung diseases including COPD [60]. It refers to activity-related dyspnoea with results covering dyspnoea, fatigue, emotion, and mastery. The questionnaire has primarily been applied in rehabilitation trials of COPD patients [61].

The patient is asked to recall the five most important activities that caused breathlessness over the past two weeks. A total score as well as individual subscale scores can be calculated. A difference of 0.5 for the mean domain scores is considered clinically meaningful [62].

### Strengths and limitations

A distinctive property of this instrument is the patient-specific selection of five activities, which cause dyspnoea for the individual patient. This way the instrument adapts to the specific conditions of the patient and is sensitive to treatment. On the other hand, the instrument is less suitable for inter-individual comparisons, as it mirrors individual physical limitations. The questionnaire is not interchangeable with other disease-specific instruments and has not yet been shown to be responsive to long-term disease progression.

#### Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36)

The SF-36 is a generic health survey [63]. The patient is asked to complete 36 items of the questionnaire. The instrument allows the patient to self-assess psychic, physical, and social aspects of his or her quality of life.

**Table 3: Health-status measurement instruments**

	Instrument Type	Domains	Items	Administration
SGRQ	disease-specific	symptoms, activities, psychosocial impact	76	self-administered by the patient
CRQ	disease-specific	dyspnea, emotional function, fatigue, mastery	20	interview
SF-36	generic	physical and social function, mental health, energy/vitality, health perception, physical and mental role limitation, pain	36	self-administered by the patient

SGRQ: fSt. George's Respiratory Questionnaire; CRQ: Chronic Respiratory Disease Questionnaire; SF-36: Short Form 36.

### **Strengths and limitations**

SF-36 is the best-known questionnaire to measure health status. The instrument has been shown to be discriminative, responsive to long-term disease progression, easy to use, and has been validated in several languages. However, as a generic measure, it is considered less responsive than disease-specific instruments in COPD and is not consistently responsive to therapeutic effects. No MID has been established yet.

### **Open questions and outlook**

Further development of user-friendly, inexpensive instruments to enable fast and easy health status assessment in clinical trials as well as in daily practice is clearly required. Ways to involve patients in questionnaire generation should be further explored. More information is needed on the time course of health-status alterations (e.g., induced by therapeutic intervention or secondary to COPD exacerbations) and on the utility and efficacy of health status instruments in less severe COPD.

## **Exacerbations**

### **Relevance**

Exacerbations of COPD indicate clinical instability and progression of the disease and are associated with increased morbidity, deterioration of comorbidities, reduced health status, physical and physiologic deterioration and an increased risk of mortality [64,65]. The prevention or reduction of exacerbations thus constitutes a major treatment goal [1].

### **Measures**

Verification by patient interview, healthcare databases or prospectively from diary cards. Endpoints: frequency of exacerbations, time to first exacerbation, severity and duration of exacerbations.

### **Strengths**

- The event-based approach considers the need for systemic corticosteroids and/or antibiotics or hospitalisation due to an exacerbation. This definition may be more robust and is relatively easy to record.
- The symptom-based definition of exacerbations considers individual patient's perception of clinical status.

### **Limitations**

- There is no standardized definition of an exacerbation, making comparative evaluations of clinical study results difficult [1,66].
- The symptom- and event-based approach involves subjective and recall bias, particularly because patients often have a poor understanding of exacerbation symptoms, resulting in substantial underreporting of exacerbations [67].
- The definition by use of health care resources is health system specific and affected by many other factors (social support, comorbidities, baseline health status, clinical expert behaviour).

- Differential diagnoses to exacerbations such as pneumonia, heart failure, ischemic heart disease, pulmonary embolism have to be taken into account.

- Seasonal variations in exacerbation frequency usually require long-term studies of at least one year duration [4,68].

- No MID has been established yet [4].

### **Open questions and outlook**

There is a clear need to standardize the evaluation of the onset, frequency, severity and duration of COPD exacerbations as well as to assess therapeutic effects on exacerbations in COPD. Given the potential clinical relevance of even single exacerbations it appears quite difficult to determine exactly what cut-off levels should be used in terms of MIDs.

In addition, more work is needed to develop simple feasible criteria for defining exacerbations in clinical practice and to analyse the multiple factors that contribute to decisions to assess the severity stage of exacerbations. In that context, the EXACT-PRO initiative began to develop and evaluate a novel patient-reported outcome tool to measure the rate, duration and severity of exacerbations of COPD [69].

## **Multidimensional scoring systems - BODE**

### **Relevance**

So far the only multidimensional scoring system that has gained broader acceptance is the BODE index which has been developed as a prognostic marker for COPD patients in an attempt to integrate not only the respiratory but also the systemic expressions of COPD in a single grading system [70].

### **Measures**

It comprises the four components nutritional state (**B**MI), airflow limitation (**O**bstruction; FEV<sub>1</sub>), breathlessness (**M**RC Dyspnoea scale), and Exercise capacity (6**M**WD, distance walked in 6 min). Replacing the 6MWD with a component for exacerbation frequency (BODEx index) resulted in fully preserved power to predict the mortality risk in a prospective observational study, while expanding the BODE index with exacerbation frequency as a fifth component (e-BODE index) did not further improve its predictive power [71]. A truncated version of the BODE index has been presented in which the exercise component is omitted (BOD index) [72].

The validity of the BODE index as a prognostic marker to predict mortality in COPD patients has recently been challenged by a study demonstrating that the risk of all-cause mortality over 3 years was considerably underestimated by the BODE index in a population of severe COPD patients, while on the contrary it was overestimated in another population with milder disease, indicating that important predictors may still be missing in this index [73]. Nevertheless, the BODE index has been used



to assess therapeutic efficacy in interventional studies investigating effects of lung volume reduction surgery [74-76], pulmonary rehabilitation [77,78], and physical training [79], but so far not in pharmacological intervention trials.

#### **Strengths**

•The BODE index integrates different facets of COPD and the risks associated with significant comorbidities.

•It provides better power than that of its individual components (e.g., FEV<sub>1</sub>) to predict mortality and future exacerbations in patient populations with severe-to-very severe COPD [70,80].

•Its assessment is straightforward.

#### **Limitations**

•The BODE index has not primarily been developed to assess effects of therapeutic interventions and a MID has not yet been defined.

•The BODE index has been optimized to predict one-year mortality. The factors most critically affecting short-term survival might differ from those determining survival over a longer term. Thus, its suitability for assessment of patients with mild-to-moderate COPD is as yet less validated.

•The FEV<sub>1</sub> categories in the airway obstruction component are not consistent with the current GOLD staging system

•No published experience with BODE index as a clinical outcome parameter in pharmacological intervention studies is currently available.

#### **Open questions and outlook**

More widespread application of the BODE index as an outcome parameter in clinical trials is currently hampered by the lack of experience in pharmacological intervention studies. Furthermore, its validity as a prognostic marker in a population of patients affected by mild-to-moderate COPD and its power to predict survival over longer periods of time as yet have to be proven.

#### **Mortality**

##### **Relevance**

Long-term observations of large patient populations have shown an increased risk for all-cause mortality in COPD patients that rises proportionally to severity classes [6,8,81,82]. Mortality can be recorded as all-cause mortality and cause-specific mortality.

##### **Strengths**

•All-cause mortality is the most robust and reliable outcome of clinical trials in COPD and is relatively easy to follow-up [4,83,84].

##### **Limitations**

•Standardized methods to accurately define the cause of death (e.g. respiratory versus cardiovascular mortality) have not been established yet. Moreover, the careful analysis of the cause of death requires substantial effort.

•Retrospective mortality data may be confounded by inherent statistical bias [85,86], and even prospective studies are susceptible to bias due to missing follow-up of withdrawals [86,87].

•Adequately powered mortality trials require high patient numbers and extended study duration [3,84,88].

•It is as yet unclear, whether COPD-specific mortality is increased in patients with milder forms of COPD (GOLD stages I and II) [2,89].

•Mortality tends to be lower in participants of clinical trials than is found in routine clinical care [90].

#### **Open Questions and Outlook**

One important issue is the statistical approach to analyse the events of death. Intent-to-treat (ITT)-analyses, aiming for complete follow-up of deaths are recommended for unbiased comparison between treatment groups and should be used preferentially as shown in major trials [83,84,87].

For a confident, robust assessment, mortality should be the primary outcome of a prospective trial. Clinical trials evaluating death as a primary or secondary endpoint should have a data safety monitoring board and an independent adjudicating committee [3,4,91].

#### **Conclusion**

The understanding of the merits and limitations of current methods for assessing physiological and clinical outcomes of COPD is crucial for the interpretation and design of clinical trials. Unfortunately, in contrast to monitoring lung function, there is no gold standard for measuring symptoms such as dyspnoea, health status, exercise capacity, physical activity, or exacerbations, since none of the available methods is optimal in all regards. Accordingly, no single outcome measure can be recommended for the assessment of treatment response in COPD. More research is needed to improve and simplify questionnaire-based markers or technologies to assess outcomes such as physical activity or health status in order to enable wider use in clinical trials as well as in primary care. A further step in that direction may be the recent development of a COPD assessment test [92].

Implementation of MIDs may also help to assess which changes of outcome markers can be considered clinically relevant. However, MIDs hardly reflect the heterogeneity, variability, and severity of COPD, as well as the numerous confounding factors contributing to the clinical presentation of the disease.

Further, no biomarkers have been established yet to reflect the inflammatory and destructive process in the lung or to indicate responsiveness to treatment. However, further research in this area is important as pulmonary biomarkers - whether physiological or biochemical - are urgently needed if clinical trials are to be shorter and more discriminating than at present.

Finally, comorbid conditions such as cardiovascular disease, anxiety and depressive disorders, lung cancer and osteoporosis are often observed in COPD patients and are likely to affect COPD outcomes. The impact of these conditions together with the influences of concomitant medication on COPD are variable and for many of them still uncertain; nevertheless, they may alter COPD phenotype, disease progression and survival, and responses to treatment. A systematic evaluation of comorbidities and co-medication should be considered as part of COPD management as they may influence the results of clinical outcome measures.

#### Competing interests

TG was employee of Boehringer-Ingelheim at the time of manuscript submission. CV has given presentations at industry symposia sponsored by Altana, AstraZeneca, Aventis, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, GlaxoSmithKline, Merck Darmstadt, Talecris. He has also received consulting fees from Altana, AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Pfizer, GlaxoSmithKline, Talecris. RB has received reimbursement for attending scientific conferences, and/or fees for speaking and/or consulting from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmith Kline, Janssen-Cilag, Novartis, Nycomed, and Pfizer. The Pulmonary Department at Mainz University Hospital received financial compensation for services performed during participation in single- and multicenter clinical phase I-IV trials organized by various pharmaceutical companies.

#### Authors' contributions

TG conceived of the review, drafted and coordinated the manuscript. CV and RB conceived of the review, critically discussed and helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

#### Author Details

<sup>1</sup>Pulmonary Department, University Hospital, Johannes Gutenberg-University, Mainz, Germany and <sup>2</sup>Department of Pneumology, University Hospital Giessen and Marburg, Marburg, Germany

Received: 23 December 2009 Accepted: 17 June 2010

Published: 17 June 2010

#### References

- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J: **Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary.** *Am J Respir Crit Care Med* 2007, **176**:532-555.
- Jones PW, Agusti AG: **Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease.** *Eur Respir J* 2006, **27**:822-832.
- Gross N: **Outcome measures for COPD treatments: a critical evaluation.** *COPD* 2004, **1**:41-57.
- Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, Brusasco V, Burge PS, Calverley PMA, Celli BR, Jones PW, Mahler DA, Make B, Miravittles M, Page CP, Palange P, Parr D, Pistolesi M, Rennard SI, Rutten-van Mölken MP, Stockley R, Sullivan SD, Wedzicha JA, Wouters EF, American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on outcomes of COPD: **Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers.** *Eur Respir J* 2008, **31**:416-469.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J: **ATS/ERS Task Force: Standardisation of spirometry.** *Eur Respir J* 2005, **26**:319-338.
- Sin DD, Wu L, Man SF: **The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature.** *Chest* 2005, **127**:1952-1959.
- Ferrie JE, Singh-Manoux A, Kivimäki M, Mindell J, Breeze E, Smith GD, Shipley MJ: **Cardiorespiratory risk factors as predictors of 40-year mortality in women and men.** *Heart* 2009, **95**:1250-1257.
- Young RP, Hopkins R, Eaton TE: **Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes.** *Eur Respir J* 2007, **30**:616-622.
- Roche N, Dalmay F, Perez T, Kuntz C, Vergnenègre A, Neukirch F, Giordanella J-P, Huchon G: **Impact of chronic airflow obstruction in a working population.** *Eur Respir J* 2008, **31**:1227-1233.
- Akamatsu K, Yamagata T, Kida Y, Tanaka H, Ueda H, Ichinose M: **Poor sensitivity of symptoms in early detection of COPD.** *COPD* 2008, **5**:269-273.
- Wise RA: **The value of forced expiratory volume in 1 second decline in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease progression.** *Am J Med* 2006, **119**:4-11.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J: **Interpretative strategies for lung function tests.** *Eur Respir J* 2005, **26**:948-968.
- O'Donnell DE: **Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease.** *Proc Am Thorac Soc* 2006, **3**:180-184.
- Rabe KF: **Roflumilast for chronic obstructive pulmonary disease - author's reply.** *Lancet* 2005, **366**:1846-1847.
- O'Donnell DE, Laveneziana P: **Physiology and consequences of lung hyperinflation in COPD.** *Eur Respir Rev* 2006, **15**:61-67.
- Hankinson JL, Stocks J, Peslin R: **Reproducibility of lung volume measurements.** *Eur Respir J* 1998, **11**:787-790.
- O'Donnell DE: **Is sustained pharmacologic lung volume reduction now possible in COPD?** *Chest* 2006, **129**:501-503.
- Criner GJ, Belt P, Sternberg AL, Mosenifar Z, Make BJ, Utz JP, Sciruba F: **National Emphysema Treatment Trial Research Group. Effects of lung volume reduction surgery on gas exchange and breathing pattern during maximum exercise.** *Chest* 2009, **135**:1268-79.
- Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, Celli BR: **Inspiratory-to-total lung capacity predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease.** *Am J Respir Crit Care Med* 2005, **171**:591-597.
- Palange P, Ward SA, Carlsen K-H, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, O'Donnell DE, Puente-Maestu L, Schols AM, Singh S, Whipp BJ: **Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice.** *Eur Respir J* 2007, **29**:185-209.
- Butland RJA, Pang J, Gross ER: **Two-, six-, and 12-minute walk tests in respiratory disease.** *BMJ* 1982, **284**:1607-1608.
- Singh SJ, Morgan MDL, Scott S, Walters D, Hardman AE: **Development of a shuttle walk test of disability in patients with chronic airways obstruction.** *Thorax* 1992, **47**:1019-1024.
- Revill SM, Morgan MDL, Singh SJ, Williams J, Hardman AE: **The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease.** *Thorax* 1999, **54**:213-222.
- Whipp BJ, Davis JA, Torres F, Wasserman K: **A test to determine the parameters of aerobic function during exercise.** *J Appl Physiol* 1981, **50**:217-221.
- Porszasz J, Casaburi R, Somfay A, Woodhouse LJ, Whipp BJ: **A treadmill ramp protocol using simultaneous changes in speed and grade.** *Med Sci Sports Exerc* 2003, **35**:1596-1603.
- Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R: **Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD.** *Eur Respir J* 2006, **27**:1040-1055.
- Wise RA, Brown CD: **Minimal clinically important difference in the six-minute walk test and the incremental shuttle walk test.** *COPD* 2005, **2**:125-129.
- ATS statement: **Guidelines for the six-minute walk test.** *Am J Respir Crit Care Med* 2002, **166**:111-117.
- Brown CD, Wise RA: **Field tests of exercise in COPD: The six-minute walk test and the shuttle walk test.** *COPD* 2007, **4**:217-223.
- Cote CG, Casanova C, Marin JM, Lopez MV, Pinto-Plata V, De Oca MM, Dordelly LJ, Nekach H, Celli BR: **Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test.** *Eur Respir J* 2008, **31**:571-578.
- Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H: **Physical activity in patients with COPD.** *Eur Respir J* 2009, **33**:262-272.

32. Singh SJ, Jones PW, Evans R, Morgan MDL: **Minimum clinically important improvement for the incremental shuttle walking test.** *Thorax* 2008, **63**:775-777.
33. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S: **A qualitative systemic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain.** *Chest* 2001, **119**:256-270.
34. Murray JA, Waterman LA, Ward J, Baird JC, Mahler DA: **Perceptual and physiologic responses during treadmill and cycle exercise in patients with COPD.** *Chest* 2009, **135**:384-390.
35. American Thoracic Society: **ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing.** *Am J Respir Crit Care Med* 2003, **167**:211-277.
36. Fensli R, Pedersen PE, Gundersen T, Hejlesen O: **Sensor acceptance model - measuring patient acceptance of wearable sensors.** *Methods Inf Med* 2008, **47**:89-95.
37. Morgan M: **Life in slow motion: quantifying physical activity in COPD.** *Thorax* 2008, **63**:663-664.
38. Troosters T: **Physical activity monitoring: a new outcome facing many challenges, but yielding promising results.** *COPD* 2009, **6**:82-83.
39. Casaburi R: **Activity Monitoring in assessing activities of daily living.** *COPD* 2007, **4**:251-255.
40. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR: **The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes.** *Chest* 1984, **85**:751-758.
41. Mahler DA, Witek TJ: **The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit.** *COPD* 2005, **2**:99-103.
42. Witek TJ, Mahler DA: **Minimal important difference of the transition dyspnea index in a multinational clinical trial.** *Eur Respir J* 2003, **21**:267-272.
43. de Torres JP, Pinto-Plata V, Ingenito E, Bagley P, Gray A, Berger R, Celli B: **Power of outcome measurements to detect clinically significant changes in pulmonary rehabilitation of patients with COPD.** *Chest* 2002, **121**:1092-1098.
44. Watson L, Vestbo J, Postma DS, Decramer M, Rennard S, Kiri VA, Vermeire PA, Soriano JB: **Gender differences in the management and experience of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** *Respir Med* 2004, **98**:1207-1213.
45. van Wetering CR, van Nooten FE, Mol SJM, Hoogendoorn M, Rutten-van Molken MPMH, Schols AM: **Systemic impairment in relation to disease burden in patients with moderate COPD eligible for a lifestyle program. Findings from the INTERCOM trial.** *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008, **3**:443-451.
46. Bourbeau J, Ford G, Zackon H, Pinsky N, Lee J, Ruberto G: **Impact on patients' health status following early identification of a COPD exacerbation.** *Eur Respir J* 2007, **30**:907-913.
47. Rennard S, Decramer M, Calverley PM, Pride NB, Soriano JB, Vermeire PA, Vestbo J: **Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey.** *Eur Respir J* 2002, **20**:799-805.
48. Mahler DA: **Measurement of dyspnea: clinical ratings.** In *Dyspnea: Mechanisms, Measurement and Management Volume 2005*. 2nd edition. Edited by: Mahler DA. New York: Taylor and Francis :147-164.
49. Haughney J, Gruffydd-Jones K: **Patient-centred outcomes in primary care management of COPD - what do recent clinical trial data tell us?** *Prim Care Resp J* 2004, **13**:185-197.
50. Borg G: **Psychophysical bases of perceived exertion.** *Med Sci Sports Exerc* 1982, **14**:377-381.
51. Borg G: **Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion.** *Scand J Work Environ Health* 1990, **16**(Suppl 1):55-58.
52. Mador MJ, Rodis A, Magalang UJ: **Reproducibility of Borg scale measurements of dyspnea during exercise in patients with COPD.** *Chest* 1995, **107**:1590-1597.
53. Jones PW: **Health status and the spiral of decline.** *COPD* 2009, **6**:59-63.
54. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P: **A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire.** *Am Rev Respir Dis* 1992, **145**:1321-1327.
55. Meguro M, Barley EA, Spencer S, Jones PW: **Development and Validation of an Improved, COPD-Specific Version of the St. George Respiratory Questionnaire.** *Chest* 2007, **132**:456-463.
56. Jones PW: **Interpreting thresholds for a clinically significant changes in health status in asthma and COPD.** *Eur Respir J* 2002, **19**:398-404.
57. Mühlh S, Petermann F: **Illness specific data collection on quality of life of patients with asthma and chronic obstructive bronchitis.** *Rehabilitation* 1998, **37**:25-38.
58. Ferrer M, Villasante C, Alonso J, Sobradillo V, Gabriel R, Vilagut G, Masa JF, Viejo JL, Jiménez-Ruiz CA, Miravittles M: **Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire.** *Eur Respir J* 2002, **19**:405-413.
59. Schünemann HJ, Griffith L, Jaeschke R, Goldstein R, Stubbings D, Guyatt GH: **Evaluation of the minimal important difference for the feeling thermometer and the St. George's Respiratory Questionnaire in patients with chronic airflow obstruction.** *J Clin Epidemiol* 2003, **56**:1170-1176.
60. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW: **A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease.** *Thorax* 1987, **42**:773-778.
61. Puhan MA, Guyatt GH, Goldstein R, Mador J, McKim D, Stahl E, Griffith L, Schünemann HJ: **Relative responsiveness of the Chronic Respiratory Questionnaire, St. Georges Respiratory Questionnaire and four other health-related quality of life instruments for patients with chronic lung disease.** *Respir Med* 2007, **101**:308-316.
62. Schünemann HJ, Puhan M, Goldstein R, Jaeschke R, Guyatt GH: **Measurement properties and interpretability of the Chronic respiratory disease questionnaire (CRQ).** *COPD* 2005, **2**:81-89.
63. Ware JE Jr, Gandek B: **Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project.** *J Clin Epidemiol* 1998, **51**:903-912.
64. Wedzicha JA, Seemungal TA: **COPD exacerbations: defining their cause and prevention.** *Lancet* 2007, **370**:786-796.
65. Anzueto A, Sethi S, Martinez FJ: **Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.** *Proc Am Thorac Soc* 2007, **4**:554-564.
66. Pauwels R, Calverley P, Buist AS, Rennard S, Fukuchi Y, Stahl E, Löfdahl CG: **COPD exacerbations: the importance of a standard definition.** *Respir Med* 2004, **98**:99-107.
67. Kessler R, Ståhl E, Vogelmeier C, Haughney J, Trudeau E, Löfdahl CG, Partridge MR: **Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study.** *Chest* 2006, **130**:133-142.
68. Burge S, Wedzicha JA: **COPD exacerbations: definitions and classifications.** *Eur Respir J* 2003, **21**:46s-53s.
69. Jones P, Higenbottam T: **Quantifying of severity of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: adaptations to the definition to allow quantification.** *Proc Am Thorac Soc* 2007, **4**:597-601.
70. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ: **The Body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease.** *N Engl J Med* 2004, **350**:1005-1012.
71. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR: **Severe exacerbations and BODE index: Two independent risk factors for death in male COPD patients.** *Respir Med* 2009, **103**:692-699.
72. Celli BR, Calverley PMA, Rennard S, Wouters EFM, Agusti A, Anthonisen N, MacNee W, Jones P, Pride N, Rodríguez-Roisin R, Rossi A, Wanner A: **Proposal for a multidimensional staging system for chronic obstructive pulmonary disease.** *Respir Med* 2005, **99**:1546-1554.
73. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Antó JM, Agustí AG, Gómez FP, Rodríguez-Roisin R, Moons KGM, Kessels AG, Held U: **Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index.** *Lancet* 2009, **374**:704-711.
74. Lederer DJ, Thomashow BM, Ginsburg ME, Austin JH, Bartels MN, Yip CK, Jellen PA, Brogan FL, Kawut SM, Maxfield RA, DiMango AM, Simonelli PF, Gorenstein LA, Pearson GD, Sonett JR: **Lung-volume reduction surgery for pulmonary emphysema: Improvement in body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index after 1 year.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007, **133**:1434-1438.
75. Pompeo E, Mineo TC: **Two-year improvement in multidimensional body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index after nonresectional lung volume reduction surgery in awake patients.** *Ann Thorac Surg* 2007, **84**:1862-1869.
76. Martinez FJ, Han MK, Andrei AC, Wise R, Murray S, Curtis JL, Sternberg A, Criner G, Gay SE, Reilly J, Make B, Ries AL, Sciurba F, Weinmann G, Mosenifar Z, DeCamp M, Fishman AP, Celli BR: **National Emphysema**

- Treatment Trial Research Group. Longitudinal change in the BODE index predicts mortality in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2008, **78**:491-499.
77. Cote CG, Celli BR: Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J* 2005, **26**:630-636.
  78. Foglio K, Bianchi L, Brulletti G, Porta R, Vitacca M, Balbi B, Ambrosino N: Seven-year time course of lung function, symptoms, health-related quality of life and exercise tolerance in COPD patients undergoing pulmonary rehabilitation programs. *Respir Med* 2007, **101**:1961-1970.
  79. Nasis IG, Vogiatzis I, Stratakos G, Athanasopoulos D, Koutsoukou A, Daskalakis A, Spetsioti S, Evangelodimou A, Roussos C, Zakynthinos S: Effects of interval-load versus constant-load training on the BODE index in COPD patients. *Respir Med* 2009, **103**:1392-1398.
  80. Marin JM, Carrizo SJ, Casanova C, Martinez-Camblor P, Soriano JB, Agusti AG, Celli BR: Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. *Respir Med* 2009, **103**:373-378.
  81. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC: Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax* 2003, **58**:388-393.
  82. Ekberg-Aronsson M, Pehrsson K, Nilsson JÅ, Nilsson PM, Löfdahl CG: Mortality in GOLD stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis. *Respir Res* 2005, **6**:98.
  83. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhardt D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M: A 4-year trial for Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008, **359**:1543-1554.
  84. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J: Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007, **356**:775-789.
  85. Sin D, Tu J: Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and re-admission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **164**:580-584.
  86. Suissa S: Effectiveness of inhaled corticosteroids in COPD, immortal time bias in observational studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, **168**:49-53.
  87. Suissa S, Barnes PJ: Inhaled corticosteroids in COPD: the case against. *Eur Respir J* 2009, **34**:13-16.
  88. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE: The effects of smoking cessation intervention on 14.5-year mortality. *Ann Int Med* 2005, **142**:233-239.
  89. Sin DD, Wu L, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS, Calverley PM, Connett JE, Lindmark B, Pauwels RA, Postma DS, Soriano JB, Szafranski W, Vestbo J: Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005, **60**:992-997.
  90. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, Anderson P, Morgan NA: Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999, **340**:1941-1947.
  91. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG: Mortality in COPD: role of co-morbidities. *Eur Respir J* 2006, **28**:1245-1257.
  92. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N: Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009, **34**:648-654.

doi: 10.1186/1465-9921-11-79

**Cite this article as:** Glaab *et al.*, Outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): strengths and limitations *Respiratory Research* 2010, **11**:79

**Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



## Epithelial Mucin Stores Are Increased in the Large Airways of Smokers With Airflow Obstruction\*

Anh L. Innes, MD; Prescott G. Woodruff, MD; Ronald E. Ferrando, MA; Samantha Donnelly, PhD; Gregory M. Dolganov, PhD; Stephen C. Lazarus, MD; and John V. Fahy, MD

**Background:** Habitual cigarette smoking is associated with chronic mucus hypersecretion, but the relationship between mucus abnormalities and airflow obstruction in smokers is uncertain.

**Methods:** We collected bronchial biopsy samples and epithelial brushings from 24 smokers with and without airflow obstruction and 19 nonsmoking healthy control subjects. Epithelial mucin stores, mucin immunostains, and goblet cell morphology were quantified in bronchial biopsy samples using stereology, and mucin gene expression was quantified in epithelial brushings using real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction.

**Results:** Goblet cell size and number were higher than normal in smokers (both  $p < 0.05$ ), leading to a 2.2-fold increase in the volume of stored mucin in the epithelium per surface area of basal lamina ( $1.94 \pm 0.31 \mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$  vs  $4.32 \pm 0.55 \mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$  in control subjects vs smokers,  $p = 0.001$ ). The increase in stored mucin occurred because of an increase in MUC5AC ( $p = 0.018$ ) and despite a decrease in MUC5B ( $p < 0.0001$ ). Stored mucin was significantly higher in the subgroup of smokers with airflow obstruction ( $p = 0.029$ ) and correlated with FEV<sub>1</sub>/FVC even when controlling for diffusing capacity as a measure of emphysema ( $p = 0.034$ ).

**Conclusions:** Epithelial mucin stores are increased in habitual smokers because of goblet cell hypertrophy and hyperplasia, and the pattern of mucin gene expression is abnormal. The highest epithelial mucin stores are found in smokers with airflow obstruction, suggesting a mechanistic link between epithelial mucin dysregulation and airflow obstruction.

(CHEST 2006; 130:1102–1108)

**Key words:** airway epithelium; cigarette smoke; COPD; mucin; MUC2; MUC6; MUC5AC; MUC5B; stereology

**Abbreviations:** DLCO = single-breath diffusing capacity for carbon monoxide; PC<sub>20</sub> = provocative concentration of methacholine resulting in 20% decrease in FEV<sub>1</sub> from baseline value

The mechanisms of airway remodeling leading to airflow obstruction in habitual smokers are not well understood. One possibility is that smoking damages the airway epithelium, thereby promoting airway infection. Normally, the airway is defended from exogenous insults by the secreted mucus layer,

which traps invading pathogens and propels them out of the lung by the mucociliary escalator.<sup>1</sup> Airflow obstruction in smokers may therefore be the consequence of recurrent airway infections, occurring

\*From the Department of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco, San Francisco, CA.

Drs. Innes and Woodruff contributed equally to the article. This work was performed at the University of California, San Francisco.

The authors have no financial or potential conflicts of interest. Financial support was provided by an RO1 grant (HL66564) to Dr. Fahy from the National Heart, Lung, and Blood Institute, and by a K23 award (RR17002) to Dr. Woodruff from the

National Center for Research Resources. In addition, Dr. Innes was supported by an institutional training grant (HL-07185) from the National Heart, Lung, and Blood Institute.

Manuscript received February 4, 2006; revision accepted April 1, 2006.

Reproduction of this article is prohibited without written permission from the American College of Chest Physicians ([www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml](http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml)).

Correspondence to: John V. Fahy, MD, Box 0111, University of California, San Francisco, 505 Parnassus Ave, San Francisco, CA 94143; e-mail: [john.fahy@ucsf.edu](mailto:john.fahy@ucsf.edu).

DOI: 10.1378/chest.130.4.1102

because of smoking-induced increases in airway mucus and poor mucus clearance (a concept known as the *British hypothesis*).<sup>2,3</sup>

Pathology studies<sup>4–6</sup> demonstrate that the airways of habitual smokers are characterized by goblet cell metaplasia and proliferation of submucosal glands. The consequence of these changes is the subject of debate. Although goblet cell metaplasia and gland proliferation provide an explanation for the sputum symptoms that occur in habitual smokers, the relationships between sputum symptoms, airway infections, and airflow obstruction have been difficult to determine in clinical studies. The initial studies of Fletcher et al<sup>7</sup> suggested no relationship between severity of sputum symptoms, frequency of airway infections, and development of airflow obstruction. But subsequent studies<sup>8,9</sup> have suggested otherwise, and there is now a growing consensus that exacerbations of chronic bronchitis play a role in accelerated loss of lung function in smokers, and that sputum symptoms are more than an epiphenomenon.<sup>10,11</sup>

Resistance to airflow in smokers occurs largely because of increased resistance in small airways<sup>12</sup>; this knowledge has led to doubt about the relevance of large airway pathology, such as changes in goblet cells and glands as well as the sputum symptoms that reflect this pathology. But central airway pathology may indirectly reflect peripheral airway pathology because both occur as a consequence of susceptibility to cigarette smoke. Also, poor mucus clearance in the central airways could have consequences for the health and sterility of small airways because mucus retention centrally will adversely affect mucus clearance from more peripheral airways and may even result in peripheral aspiration of mucus originating in large airways.

In this study, we set out to explore structure-function relationships in the airways of habitual smokers with an emphasis on goblet cell mucins in the large airways. Although a study<sup>13</sup> has reported no relationship between mucin markers in central airways and airflow in smokers, we applied developed quantitative methods (based on design-based stereology) to measure mucin content and composition in central airways, and to relate those measures to degree of airflow obstruction. Stereology has advantages in morphology studies because it provides unbiased quantitative estimates of tissue structure and protein expression that are well suited to structure-function correlations.<sup>14–17</sup>

## MATERIALS AND METHODS

### Subjects

We enrolled 24 cigarette smokers (defined as current smoking of at least 10 cigarettes per day and a minimum history of 10 pack-years of exposure) and 19 nonsmoking control subjects

(defined as < 10 pack-years of smoking with no smoking in the previous 10 years). For all subjects, inclusion criterion was age 30 to 65 years. Exclusion criteria were as follows: FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.4; provocative concentration of methacholine resulting in 20% decrease in FEV<sub>1</sub> from baseline value (PC<sub>20</sub>) [ $< 1$  mg/mL]; history of asthma; recent upper respiratory tract infection; significant medical problems other than smoking-related lung disease; history of home oxygen use; or admission to an ICU for respiratory failure. The study was approved by the University of California, San Francisco Committee on Human Research, and all subjects provided signed informed consent.

Subjects completed two visits 1 week apart. At visit 1, subjects provided medical history and underwent physical examination, spirometry, and methacholine challenge; the subjects also underwent 12-lead ECG and determination of single-breath diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) [details in on-line supplement]. Measurements for DLCO were made after a minimum 4-h hold of cigarette smoking for all smokers. Subjects also completed a detailed respiratory questionnaire, which included the following questions: “Do you cough on most days for 3 consecutive months or more during a 12-month period?” and “Do you bring up phlegm on most days for 3 consecutive months or more during a 12-month period?” After each question, subjects were asked to indicate the number of years that they have had those symptoms.

At visit 2, FEV<sub>1</sub>/FVC was measured before and 20 min after albuterol, 360  $\mu$ g, in all subjects; smokers with a postbronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.7 were categorized as having airway obstruction.<sup>18</sup> Bronchoscopy was performed, and bronchial biopsy specimens and epithelial brushings were collected. Biopsy specimens were processed in formalin and paraffin. Tissue sections were cut and stained with Alcian-blue periodic acid-Schiff and with immunostaining protocols specific for MUC2, MUC5AC, and MUC5B. Stereology was used to quantify goblet cells and mucin outcomes.<sup>16</sup> Primary outcome measurements were made on  $5.0 \pm 1.5$  biopsies and  $99 \pm 58$  fields per subject (mean  $\pm$  SD). Bronchial brushings were processed to allow quantification of messenger RNA transcripts for mucin genes, using methods of real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction<sup>19</sup> (details for methods in on-line supplement).

### Statistics

Baseline characteristics, morphometric outcomes, and messenger RNA copy numbers for genes of interest (log transformed for normality) were compared in smokers and nonsmokers using Student *t* test and rank-sum test. Three-group comparisons were performed using analysis of variance, with *p* values for subsequent pairwise comparisons adjusted using the Sidak correction.<sup>20</sup> We developed multivariate linear regression models to examine the relationship between airflow obstruction (postbronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC) and morphometric outcomes while controlling for potential confounders and diffusing capacity as a measure of emphysema. Data analysis was performed using STATA 5.0 (StataCorp; College Station, TX). All tests were two sided; *p* < 0.05 indicated statistical significance.

## RESULTS

The baseline clinical characteristics of the 24 smokers and the 19 nonsmoking control subjects showed that more of the smokers were male, and that the smokers were older and had lower values for FEV<sub>1</sub> and FEV<sub>1</sub>/FVC (Table 1). Although on aver-

**Table 1—Baseline Clinical Characteristics of the Nonsmoking Control Subjects and Cigarette Smokers\***

Characteristics	Healthy (n = 19)	Smokers (n = 24)
Age, yr	42 ± 7	51 ± 10†
Male/female gender, No.	9/10	19/5†
Smoking pack-yr	0 (0–4)	38 (13–120)‡
FEV <sub>1</sub> pre-BD, L	3.60 ± 0.64	3.00 ± 0.71†
FEV <sub>1</sub> pre-BD, % predicted	103 ± 12	83 ± 17†
FEV <sub>1</sub> /FVC pre-BD	0.80 ± 0.05	0.66 ± 0.12†
FEV <sub>1</sub> post-BD, L	3.68 ± 0.66	3.16 ± 0.72†
FEV <sub>1</sub> post-BD, % predicted	105 ± 12	87 ± 15†
FEV <sub>1</sub> /FVC post-BD	0.83 ± 0.05	0.70 ± 0.12†
DLCO, % predicted	Not available	87 ± 20
PC <sub>20</sub> , mg/mL	64 (22–64)	30 (1–64)‡

\*Data are mean ± SD or median (range) unless otherwise indicated. BD = bronchodilator.

†p < 0.05 vs healthy control subjects by *t* test.

‡p < 0.002 vs healthy control subjects by rank-sum test.

age the smokers were more hyperresponsive to methacholine than the healthy subjects (Table 1), 17 of the 24 smokers had PC<sub>20</sub> in the normal range (> 8 mg/mL). Sixteen of the 24 smokers had DLCO in the normal range (> 80% of predicted). All 19 healthy subjects were lifetime nonsmokers with one exception, a subject with a distant 4-pack-year smoking history. Of the 24 smokers, 9 had airflow obstruction (postbronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.7). Compared to the 15 smokers without airflow obstruction, the 9 with obstruction had a higher pack-year smoking history, lower DLCO, and lower PC<sub>20</sub> (Table 2). By the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease classification<sup>18</sup> of COPD severity, three subjects were stage 0, four were stage I, and five were stage II.

We systematically measured both the volume of

**Table 2—Clinical Characteristics of Smoker Subgroups\***

Characteristics	Smokers Without Obstruction (n = 15)	Smokers With Obstruction (n = 9)
Age, yr	48 ± 11	56 ± 8†
Male/female gender, No.	11/4	8/1
Smoking pack-yr	32 ± 19	58 ± 32‡
Postbronchodilator FEV <sub>1</sub> , L	3.40 ± 0.73	2.76 ± 0.50‡
FEV <sub>1</sub> , % predicted	93 ± 13	78 ± 14‡
FEV <sub>1</sub> /FVC	0.78 ± 0.05	0.57 ± 0.09‡
DLCO, % predicted	93 ± 19	76 ± 17 ‡
PC <sub>20</sub> , mg/mL	47 (7–64)	12 (1.4–33)§

\*Data are presented as mean ± SD or median (range) unless otherwise indicated. Airway obstruction is defined as postbronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.70.

†p = 0.09 vs smokers without obstruction by *t* test.

‡p < 0.05 vs smokers without obstruction by *t* test.

§p = 0.05 vs smokers without obstruction by rank-sum test.

epithelium and the surface area of basal lamina for use as reference compartments for our morphometric measures.<sup>16</sup> The mean height of the airway epithelium was greater in smokers than in nonsmokers (Table 3); therefore, we used the surface area of the basal lamina as our primary reference compartment. The mean value for airway epithelial mucin stores, assessed as volume of mucin per surface area of basal lamina, was twofold higher than normal in smokers (p = 0.001; Table 3; Fig 1, 2) and 1.7-fold higher in smokers with airflow obstruction than smokers without airflow obstruction (p = 0.029; Fig 2). To further assess the relationship between epithelial mucin stores and airflow obstruction, we developed a multivariate linear regression model to examine the relationship between postbronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC (outcome variable) and the volume of mucin per surface area of basal lamina (predictor variable), while controlling for age, sex, pack-years of smoking, and PC<sub>20</sub>. These variables were different between the smoker subgroups and could confound interpretation of the relationship between epithelial mucin stores and airflow obstruction. We also developed a model that controlled for all of the above factors plus DLCO (expressed as percentage of predicted) as a measure of emphysema. In models with and without DLCO, higher levels of epithelial mucin per surface area of basal lamina were independently associated with degree of airflow obstruction (p = 0.013 and 0.034, respectively; models 1 and 2 in Table 4). These associations persisted when we used volume of epithelium as an alternative reference compartment (p < 0.01 with and without controlling for DLCO; models 3 and 4 in Table 4).

To determine if goblet cell hyperplasia or hypertrophy accounts for higher epithelial mucin stores in smokers, we measured goblet cell number and size and found that the mean number of goblet cells per surface area of basal lamina was 80% higher in smokers (p = 0.003, Table 3). In addition, the mean volume of individual goblet cells was 30% higher in smokers as compared to nonsmoking control subjects (p = 0.014; Table 3). Thus, higher stores of epithelial mucin in smokers result from both goblet cell hyperplasia and hypertrophy, a difference that was driven by the subgroup of smokers with airflow obstruction.

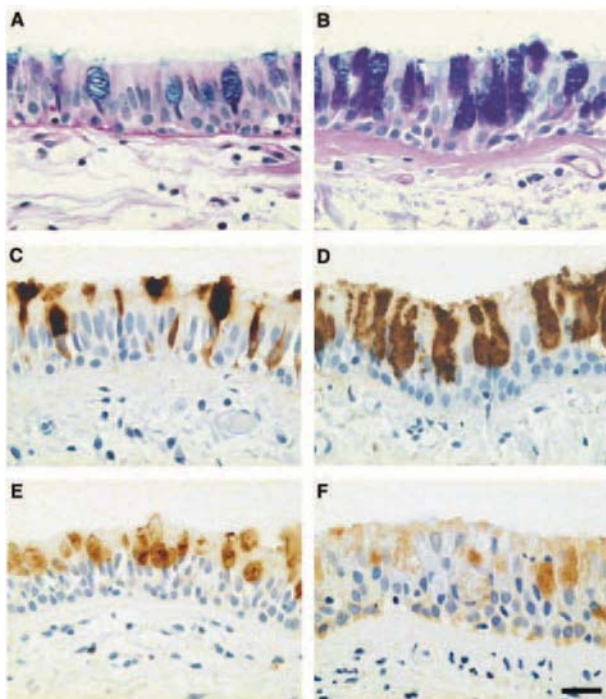
To determine whether the relative proportions of various gel-forming mucins in the airway epithelium are changed in smokers, we performed immunohistochemical studies using antibodies for the principal gel-forming mucins: MUC5AC, MUC5B, MUC2, and MUC6. We found that MUC5AC immunostaining in the surface airway epithelium (Fig 1, center left, C and center right, D) was 80% higher in smokers than nonsmoking control subjects (p < 0.05; Table 3). In contrast, surface MUC5B immunostaining (Fig 1, bot-

**Table 3—Epithelial Layer Height, Mucin Stores, Goblet Cell Characteristics, and Mucin Protein Immunohistochemistry in the Airway Epithelium of Healthy Subjects and Cigarette Smokers\***

Outcomes	Healthy	Smokers	p Value
Mean height of the epithelial layer, $\mu\text{m}$	21.1 $\pm$ 0.8	27.9 $\pm$ 1.3	0.0003
Volume of epithelial mucin per surface area of basal lamina, $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$	1.94 $\pm$ 0.31	4.32 $\pm$ 0.55	0.001
Volume of epithelial mucin per volume of epithelium, $\text{mm}^3/\text{mm}^3$	0.091 $\pm$ 0.013	0.154 $\pm$ 0.018	0.010
Mean goblet cell volume, $\mu\text{m}^3$	2,259 $\pm$ 192	2,925 $\pm$ 173	0.014
Number of goblet cells per surface area of basal lamina, / $\text{mm}^2$	873 $\pm$ 93	1,581 $\pm$ 186	0.003
Number of goblet cells per volume of epithelium, / $\text{mm}^3$	41,996 $\pm$ 4610	56,232 $\pm$ 5611	0.066
Volume of epithelial MUC5AC per surface area of basal lamina, $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$	3.70 $\pm$ 0.69	6.82 $\pm$ 0.98	0.018
Volume of epithelial MUC5AC per volume of epithelium, $\text{mm}^3/\text{mm}^3$	0.17 $\pm$ 0.025	0.28 $\pm$ 0.024	0.003
Volume of epithelial MUC5B per surface area of basal lamina, $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$	2.14 $\pm$ 0.44	0.44 $\pm$ 0.081	< 0.0001
Volume of epithelial MUC5B per volume of epithelium, $\text{mm}^3/\text{mm}^3$	0.104 $\pm$ 0.018	0.020 $\pm$ 0.0036	< 0.0001
Volume of epithelial MUC2 per surface area of basal lamina, $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$	0.49 $\pm$ 0.16	0.69 $\pm$ 0.25	0.57
Volume of epithelial MUC2 per volume of epithelium, $\text{mm}^3/\text{mm}^3$	0.021 $\pm$ 0.007	0.027 $\pm$ 0.009	0.67

\*Data are presented as mean  $\pm$  SEM.

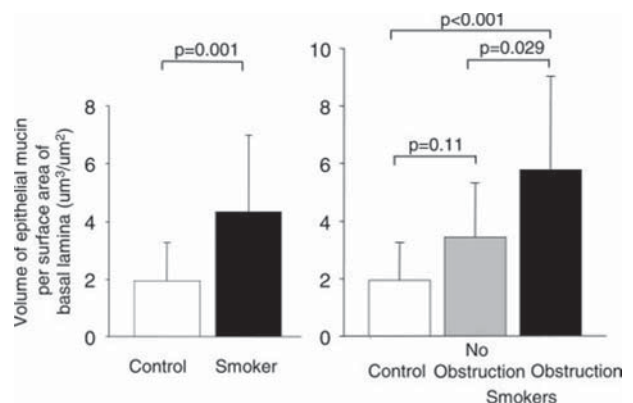
tom left, E and bottom right, F) was fivefold lower in smokers (n = 24) than nonsmoking control subjects (n = 15) [p < 0.0001, Table 3]. MUC2 immunostaining was detectable in goblet cells but at much lower



**FIGURE 1.** Photomicrographs of representative sections from endobronchial biopsies from healthy subjects (left panels) and smokers (right panels). Mucin stores in goblet cells appear as a mixture of blue and purple when stained sequentially with Alcian-blue and periodic acid-Schiff stains (top left, A and top right, B). Note that mucin staining in the epithelium is more prominent than normal in smokers because of goblet cell hypertrophy and hyperplasia. Different gel-forming mucins detected with specific antibodies appear as brown immunostains (center left, C through bottom right, F). MUC5AC immunostain is higher than normal in smokers (center left, C and center right, D), whereas MUC5B immunostains are lower than normal (bottom left, E and bottom right, F). Sizebar = 20  $\mu\text{m}$ ; original  $\times$  2,000.

levels than either MUC5AC or MUC5B, with similar staining in smokers (n = 24) and nonsmoking control subjects (n = 15) [Table 3]. MUC6 was undetectable in the goblet cells and submucosal gland cells of one nonsmoking control subject and two smokers in formalin-fixed and paraffin-embedded tissue blocks (on-line supplement Fig 1). In addition, MUC6 was undetectable in goblet cells in frozen bronchial biopsy sections of from three smokers. A positive control (sections of human gastric mucosa, formalin fixed, and paraffin embedded) exhibited intense MUC6 staining in mucus-secreting cells of the crypts (on-line supplement Fig 1).

In additional analyses, we developed multivariate linear regression models to examine the relationship between FEV<sub>1</sub>/FVC (outcome variable) and goblet cell size, goblet cell number, and stores of specific



**FIGURE 2.** The volume of stored mucin per surface area of basal lamina in the bronchial epithelium of healthy subjects and smokers (left) and in the subgroups of smokers with (n = 9) and without (n = 15) airflow obstruction (right). Data are presented as mean  $\pm$  SE.



**Table 4—Relationship Between Epithelial Mucin Stores and Lung Function (Postbronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC) in Smokers**

Predictor of Interest	Adjustments	Coefficient	p Value	95% Confidence Interval
Volume of epithelial mucin per surface area of basal lamina		− 2,013	0.013	− 3,537 to − 488
Model 1	Adjustment for potential confounders*			
Model 2	Adjustment for potential confounders plus DLCO (% predicted)	− 1,616	0.034	− 3,092 to − 140
Volume of epithelial mucin per volume of epithelium		− 70	0.002	− 110 to − 29
Model 3	Adjustment for potential confounders*			
Model 4	Adjustment for potential confounders plus DLCO (% predicted)	− 58	0.007	− 98 to − 18

\*Age, gender, pack-years of smoking, PC<sub>20</sub>.

mucin proteins (assessed by immunohistochemistry) in our smokers while controlling for potential confounders (age, sex, pack-years of smoking, PC<sub>20</sub>, and DLCO; on-line supplement Table 3). These analyses suggest additional morphologic abnormalities in the mucus-producing apparatus of the airway epithelium that correlate with degree of airflow obstruction in smokers, including mean goblet cell volume, number of goblet cells in the epithelium, and volume of staining for MUC5AC and MUC2.

To confirm our immunohistochemical studies for the gel-forming mucins, we quantified the gene expression of the gel-forming mucins using two-step real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction.<sup>19</sup> We found an abnormal pattern of gene expression in smokers that mirrored the immunohistochemical findings (Table 5). Specifically, we found that expression of *MUC5AC* in smokers was higher than in healthy control subjects, and expression of *MUC5B* in smokers was lower than in healthy control subjects (Table 5).

To determine whether there is a dose-response relationship between tobacco smoke exposure (pack-years) and either pulmonary function, mucin gene expression, or mucin protein expression, we performed the relevant correlations. We found that there is indeed a relationship between pack-years and pulmonary function (*ie*, postbronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC) in our smokers ( $r = -0.54$ ,  $p = 0.006$

by Pearson correlation). We also found that pack-years correlated inversely with MUC5B expression at both the messenger RNA and protein levels ( $r = -0.41$ ,  $p = 0.011$  for MUC5B immunostaining [volume of mucin per surface area of basal lamina], and  $r = -0.46$ ,  $p = 0.003$  for *MUC5B* copy number). There was no relationship between pack-years and the expression of MUC5AC at either the messenger RNA or protein level.

## DISCUSSION

We report that goblet cell hypertrophy and hyperplasia occur in the large airways of habitual cigarette smokers and result in epithelial mucin stores that are significantly higher than normal. The increase in stored mucin occurs because of an increase in MUC5AC and despite a decrease in MUC5B. Notably, the highest epithelial mucin stores are in the smoker subgroup with airflow obstruction, and mucin stores correlate with FEV<sub>1</sub>/FVC, even when controlling for diffusing capacity as a measure of emphysema. These findings suggest that smoking-induced increases in epithelial mucins may contribute to mechanisms of smoking-induced airflow obstruction.

Goblet cell hyperplasia has been described in the small airways of smokers with COPD,<sup>5,21</sup> and increased MUC5AC has been described in large airways of smokers,<sup>13</sup> but our data are novel in several ways. First, using methods of stereology, which permit precise estimates of mucin volume and the size and number of goblet cells, we show that the twofold increase in epithelial mucin stores in smokers occurs because of the combined effects of goblet cell hypertrophy and hyperplasia. Second, we show that MUC5AC is not the only gel-forming mucin whose expression is altered in smokers, but that MUC5B expression is also significantly decreased.

**Table 5—Expression Profile of Gel-Forming Mucins in Bronchial Epithelial Brushings From Smokers and Healthy Control Subjects\***

Outcomes	Healthy (n = 19)	Smokers (n = 22)	p Value
<i>MUC2</i>	423 ± 186	1,155 ± 403	0.13
<i>MUC5AC</i>	12,800 ± 1,835	28,100 ± 3,948	0.002
<i>MUC5B</i>	28,000 ± 2,589	5,123 ± 1,153	< 0.0001

\*Data are presented mean transcript copy No. × 10<sup>3</sup> ± SEM.

Third, we show that the increases in epithelial mucins are higher in smokers with airflow obstruction than without.

Stereology provides quantitative estimates of outcomes such as number, volume, and surface area by providing methods for converting two-dimensional information from tissue sections into three-dimensional estimates.<sup>14,15</sup> The term *design-based stereology* acknowledges that strategies for avoiding measurement bias begin with the experimental design and includes methods of tissue embedding, such as the isector method used here and described previously.<sup>15</sup> In these ways, stereology accounts for the volume bias inherent in two-dimensional sections and also enables accurate estimates of orientation-sensitive outcomes, such as surface area and thickness.

Our finding that MUC5AC protein is increased in the airway epithelium in smokers is in agreement with a report<sup>13</sup> in similar subject populations. However, those authors report no significant change in MUC5B expression in smokers, whereas we report a large and statistically significant decrease. The difference in our results may reflect differences in methods, including choice of MUC5B antibody and the methods used to quantify the immunostains. The decrease in MUC5B protein that we found using our methods is corroborated by a similarly large and significant reduction in *MUC5B* gene expression in epithelial brushings. These changes in the relative amounts of MUC5AC and MUC5B in smokers are difficult to interpret because not much is known about the specific properties of the protein products of different gel-forming mucins. However, it is reasonable to hypothesize that changes from normal in stored mucins will be reflected in similar changes in secreted mucins. These changes could have deleterious consequences for the mucus gel matrix if they disturb the optimal physiology of the gel and render epithelial cells more vulnerable to airborne toxins. The alternative hypothesis—that these mucin changes are a protective response that is helpful to the host—also needs to be considered. In this regard, the mucociliary apparatus has adaptive capacities that can benefit the host in response to noxious environmental stimuli. However, there is likely a point at which abnormal concentrations of mucins in secretions render cilia less efficient, the gel less transportable, and the airway less healthy. Genetic perturbations in the mucociliary apparatus, such as those that occur in immotile cilia syndrome and cystic fibrosis, demonstrate that the consequences of a poorly functioning mucociliary apparatus are airway infection and airflow obstruction, two characteristics of smoking-associated airway disease.

We found that epithelial mucin stores are higher in smokers with airflow obstruction than smokers without.

Not all previously published studies have found this relationship. Researchers in two pathology studies have, like us, examined lung tissue from well-characterized smokers. O'Donnell et al<sup>13</sup> measured epithelial mucins in smokers but found no difference between smokers with and without airflow obstruction. In contrast, Hogg et al<sup>22</sup> found that progression of airflow obstruction in smokers is associated with mucous plugs in the lumen of small airways. Epithelial mucin stores were not quantified, but several other remodeling changes in the small airways of smokers were described,<sup>22</sup> specifically thickening of the airway wall. These findings and our own lead us to consider that increased epithelial mucins in smokers may occur in the context of other remodeling changes—such as collagen deposition—that can affect airflow. The time course for the development of epithelial and mesenchymal remodeling in smokers may differ, however. For example, one possibility is that smoking-induced changes in epithelial mucins occur early, promote epithelial cell activation, and thereby initiate mesenchymal remodeling directed by epithelial cell mediators.<sup>23</sup>

Goblet cells are not the only source of mucins in the airway. Mucous cells in submucosal glands also contribute mucins to airway secretions, and enlargement of submucosal glands has been found in autopsy studies of patients with COPD.<sup>4,24</sup> However, it is unknown if changes in submucosal glands occur in smokers with only mild airway disease such as those described here, or if the goblet cell changes we observed may occur independently of changes in submucosal glands. These questions were not addressed by our study.

Whether the smoking-associated changes in epithelial mucin stores and epithelial mucin gene expression that we have observed are reversible is uncertain. The Lung Health Study<sup>25</sup> found that symptoms of cough and sputum production in smokers with chronic bronchitis improve during the first year after smoking cessation. Similarly, cytologic examination of tracheobronchial cells in the sputum of smokers entering a smoking cessation program suggested a decrease in sputum mucus and mucous cell metaplasia in sustained quitters over the course of 1 year.<sup>26</sup> On the basis of those results, one might speculate that goblet cell hypertrophy and hyperplasia improve over a similar time course with smoking cessation; however, we are not aware of any studies that have studied this directly.

In summary, we find that the airway epithelium of habitual cigarette smokers is characterized by hypertrophy and hyperplasia of goblet cells leading to increased stores of gel-forming mucins. In addition, the pattern of expression of gel-forming mucins is abnormal in smokers, with an increase in MUC5AC and a decrease in MUC5B. Finally, the levels of stored mucins in the epithelium are highest in smokers with airflow obstruction, suggesting a mechanistic link between epithelial

mucin dysregulation and airflow obstruction. Such a link raises the possibility that therapies that normalize epithelial mucins may improve airflow obstruction in smokers.

**ACKNOWLEDGMENT:** The authors thank the following staff at University of California, San Francisco for assistance with this study: Peggy Cadbury and Hofer Wong for recruiting subjects and for assistance with bronchoscopy; and Roderick Carter and Ronald Ferrando for assistance in tissue processing and analysis. The authors also thank Mimi Zeiger for editing the manuscript and Ingemar Carlstedt for the generous contribution of the monoclonal antibodies LUM2-3 and LUM5B-2.

## REFERENCES

- 1 Fahy JV. Airway mucus and the mucociliary system. In: Adkinson NF, Bochner BS, Yunginger JW, et al, eds. Allergy principles and practice. Philadelphia, PA: Mosby, 2003; 741–757
- 2 Vestbo J, Hogg JC. Convergence of the epidemiology and pathology of COPD. *Thorax* 2006; 61:86–88
- 3 Thurlbeck WM, Angus GE. The relationship between emphysema and chronic bronchitis as assessed morphologically. *Am Rev Respir Dis* 1963; 87:815–819
- 4 Reid LM. Pathology of chronic bronchitis. *Lancet* 1954; 266:274–278
- 5 Saetta M, Turato G, Baraldo S, et al. Goblet cell hyperplasia and epithelial inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1016–1021
- 6 Saetta M, Turato G, Facchini FM, et al. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1633–1639
- 7 Fletcher CM, Peto R, Tinker CM, et al. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. New York, NY: Oxford University Press, 1976
- 8 Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV<sub>1</sub> decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity: Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1530–1535
- 9 Banerjee D, Khair OA, Honeybourne D. Impact of sputum bacteria on airway inflammation and health status in clinical stable COPD. *Eur Respir J* 2004; 23:685–691
- 10 Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:847–852
- 11 Anthonisen NR. The British hypothesis revisited. *Eur Respir J* 2004; 23:657–658
- 12 Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:S28–S38
- 13 O'Donnell RA, Richter A, Ward J, et al. Expression of ErbB receptors and mucins in the airways of long term current smokers. *Thorax* 2004; 59:1032–1040
- 14 Bolender RP, Hyde DM, Dehoff RT. Lung morphometry: a new generation of tools and experiments for organ, tissue, cell, and molecular biology. *Am J Physiol* 1993; 265:L521–L548
- 15 Ferrando RE, Nyengaard JR, Hays SR, et al. Applying stereology to measure thickness of the basement membrane zone in bronchial biopsy specimens. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:1243–1245
- 16 Hays SR, Woodruff PG, Khashayar R, et al. Allergen challenge causes inflammation but not goblet cell degranulation in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:784–790
- 17 Woodruff PG, Dolganov GM, Ferrando RE, et al. Hyperplasia of smooth muscle in mild to moderate asthma without changes in cell size or gene expression. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:1001–1006
- 18 National Heart, Lung, and Blood Institute, World Health Organization. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: NHLBI/WHO Workshop; updated 2004. Available at: [http://www.evimed.ch/Downloadables/gold\\_guidelines.pdf](http://www.evimed.ch/Downloadables/gold_guidelines.pdf). Accessed January 5, 2006
- 19 Dolganov GM, Woodruff PG, Novikov AA, et al. A novel method of gene transcript profiling in airway biopsy homogenates reveals increased expression of a Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransporter (NKCC1) in asthmatic subjects. *Genome Res* 2001; 11:1473–1483
- 20 Sidak Z. Rectangular confidence regions for the means of multivariate normal distributions. *J Am Stat Assoc* 1967; 62:626–633
- 21 Nagai A, West WW, Thurlbeck WM. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial: pathology studies; II. Correlation between morphologic findings, clinical findings, and evidence of expiratory air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:946–953
- 22 Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:2645–2653
- 23 Hardie WD, Le Cras TD, Jiang K, et al. Conditional expression of transforming growth factor- $\alpha$  in adult mouse lung causes pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286:L741–L749
- 24 De Haller R, Reid L. Adult chronic bronchitis: morphology, histochemistry and vascularisation of the bronchial mucous glands. *Med Thorac* 1965; 22:549–567
- 25 Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>: the Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272:1497–1505
- 26 Swan GE, Hodgkin JE, Roby T, et al. Reversibility of airways injury over a 12-month period following smoking cessation. *Chest* 1992; 101:607–612

# A Self-complete Measure of Health Status for Chronic Airflow Limitation

## The St. George's Respiratory Questionnaire<sup>1,2</sup>

PAUL W. JONES, FRANCES H. QUIRK,<sup>3</sup> CHLOË M. BAVEYSTOCK,<sup>4</sup> and PETER LITTLEJOHNS

### Introduction

Treatment for diseases causing chronic airflow limitation, such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), is largely directed toward relief of symptoms and improvement in quality of life. Two general health measures, the Quality of Well-being Scale (1) and the Sickness Impact Profile (SIP) (2) have been used in these conditions (3–8), but their application to therapeutic trials in these diseases may be limited by low sensitivity. The SIP appears to be relatively insensitive for mild to moderate airways disease (8) and may not detect changes in health (9). In contrast, disease-specific questionnaires may be more sensitive because a much higher proportion of their content is directly relevant to the disease under study. The most comprehensive disease-specific measure currently available for COPD is that described by Guyatt and colleagues (10). This measure depends in part on each patient identifying areas of life that are disturbed by the disease and that affect them personally. This is a good approach, which gives prominence to the patient's view of factors that significantly influence his or her quality of life and may enhance the questionnaire's sensitivity to changes in health status. Response to therapeutic intervention has been demonstrated using this questionnaire (10, 11). The disadvantage with "individualization" is that the questionnaire is not standardized between patients, making it difficult to compare different studies and different study populations. The value of using standardized questionnaires, such as those produced by the Medical Research Council (MRC) or the American Thoracic Society (ATS) for the collection of data on respiratory symptoms, is well recognized; the absence of suitable sensitive and standardized questionnaires of health and well-being may limit the application and value of

**SUMMARY** A need was identified for a fixed-format self-complete questionnaire for measuring health in chronic airflow limitation. A 76-item questionnaire was developed, the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Three component scores were calculated: symptoms, activity, and impacts (on daily life), and a total score. Three studies were performed. (1) Repeatability was tested over 2 wk in 40 stable asthmatic patients and 20 patients with stable COPD. The coefficient of variation for the SGRQ total score was 19%. (2) SGRQ scores were compared with spirometry, 6-min walking distance (6-MWD), MRC respiratory symptoms questionnaire, anxiety, depression, and general health measured using the Sickness Impact Profile score. A total of 141 patients were studied, mean age 63 yr (range 31 to 75) and prebronchodilator FEV<sub>1</sub>, 47% (range 11 to 114%). SGRQ scores correlated with appropriate comparison measures. For example, symptom score versus frequency of wheeze,  $r^2 = 0.32$ ,  $p < 0.0001$ ; activity versus 6-MWD,  $r^2 = 0.50$ ,  $p < 0.0001$ ; impact versus anxiety,  $r^2 = 0.38$ ,  $p < 0.0001$ . Multivariate analysis demonstrated that SGRQ scores summed a number of areas of disease activity. (3) Changes in SGRQ scores and other measures were studied over 1 yr in 133 patients. Significant correlations were found between changes in SGRQ scores and the comparison measures (minimum  $r^2 > 0.05$ ,  $p < 0.01$ ). Multivariate analysis showed that change in total SGRQ score summed changes in a number of aspects of disease activity. We conclude that the SGRQ is a valid measure of impaired health in diseases of chronic airflow limitation that is repeatable and sensitive.

AM REV RESPIR DIS 1992; 145:1321-1327

quality of life measurements in respiratory medicine.

This paper is concerned with tests of the validity, repeatability, and sensitivity of a new measure, the St. George's Hospital Respiratory Questionnaire (SGRQ). This standardized measure was designed to quantify the impact of diseases of chronic airflow limitation on health and well-being and to be sufficiently sensitive to respond to changes in disease activity.

### Methods

All patients participating in these studies gave written informed consent. Each part of the study was approved by the Wandsworth District Health Authority Ethical Committee.

#### *Development of Questionnaire— A Brief Description*

The current paper is concerned with validation of the developed questionnaire. Some of the work relating to the development of the questionnaire has been published (12, 13) and a detailed description of its development is in preparation. The following is a brief summary and description of the final version of

the questionnaire as used in the current studies. It contains 76 items. Principal-component analysis of the responses to these items supported the partition of the questionnaire into three sections. The first section, Symptoms, contains items concerned with the level of symptomatology, including frequency of cough, sputum production, wheeze, breathlessness, and the duration and frequency of attacks of breathlessness or wheeze. A typical question in this section is "In an average week, how many good days (with little chest trouble) have you had?" The response to this item is selected from five possible responses:

(Received in original form December 3, 1990 and in revised form December 10, 1991)

<sup>1</sup> From the Division of Physiological Medicine, Department of Medicine, and the Department of Public Health Sciences, St. George's Hospital Medical School, London, United Kingdom.

<sup>2</sup> Correspondence and requests for reprints should be addressed to Dr. Paul W. Jones, Division of Physiological Medicine, Department of Medicine, St. George's Hospital Medical School, Cranmer Terrace, London SW17 0RE, UK.

<sup>3</sup> Supported in part by Fisons plc.

<sup>4</sup> Supported in part by the Kings Fund.

none; one or two; three or four; nearly every day; and every day. The remaining 47 items are divided into two sections. In these sections the responses are either yes or no. One section, Activity, is concerned with physical activities that either cause or are limited by breathlessness. A typical item in this section is "Because of my breathing, jobs such as housework take a long time or I have to stop for rests." The final section of the questionnaire is Impacts and covers such factors as employment, being in control of health, panic, stigmatization, the need for medication and its side effects, and expectations for health and disturbance of daily life. An example of these items is "I get afraid or panic when I cannot get my breath." [Note: In our publications concerning the weights for the questionnaire items (12, 13), the "Impacts" refers to the two components now divided here into "Activity" and "Impact."] Items specifically relating to anxiety and depression were not included in the SGRQ, since a number of established measures exist for this area of health.

Each of the three sections of the questionnaire is scored separately in the range 0 to 100%, zero score indicating no impairment of life quality. A summary score utilizing responses to all items is the total SGRQ score. This score also ranges from zero to 100%. The SGRQ scores are calculated using weights attached to each item in the questionnaire. The weights provide an estimate of the distress associated with the symptom or state described in each item. They were obtained empirically, and the method of their collection has been described in detail elsewhere (12). Factors including age, sex, current and worst spirometry, size of variation in spirometry, and duration of disease accounted for a very small proportion of the observed interpatient differences in these weights (12, 13). The weights used for the final version of the questionnaire were obtained from 140 patients with asthma whose mean age was 44 yr (range 17 to 75 yr). The mean FEV<sub>1</sub> on the day of study was 76% of predicted (range 20 to 130% of predicted). The patients were recruited in six countries: England, Finland, Holland, Italy, Thailand, and the United States (13).

#### Study Protocols

The current paper describes a series of four different studies using the final version of the questionnaire.

**Study 1: Comparison of item weights between asthma and COPD.** This investigation repeated our previous study concerning the questionnaire item weights (12). As noted, we observed that demographic and disease factors had little consistent effect on the weights. These studies were performed in a population of patients with a wide range of ages and disease severity, but on average the patients were relatively young and had relatively mild disease (12, 13). To test specifically whether the weights obtained from these patients could be used to calculate SGRQ scores in a population of patients with a greater mean age and worse disease severity, we compared our pre-

viously obtained weights with those obtained from 36 patients with COPD. The mean age of the COPD patients was 66 yr (range 47 to 78 yr), and their mean FEV<sub>1</sub> was 50% of predicted (range 18 to 104%).

**Study 2: Repeatability of questionnaire scores.** The repeatability of the SGRQ was tested in two different patient populations to examine the effect of age and disease severity on its repeatability. One group of patients was comprised of 40 asthmatic patients with a mean age of 45 yr (range 21 to 80 yr) and a mean FEV<sub>1</sub> of 78% of predicted (range 33 to 113%). The second group contained 20 COPD patients whose mean age was 66 yr (range 47 to 78 yr) and mean FEV<sub>1</sub> was 49% of predicted (range 18 to 98%). None of the patients had previously completed a health questionnaire or contributed to any other part of the study program. The SGRQ was presented twice, 2 to 3 wk apart.

**Study 3: Comparison of questionnaire with other measures.** This large study was concerned with cross-sectional comparisons between the SGRQ and a range of established measures of disease activity, including spirometry, arterial oxygen saturation, 6-min walking distance test (6-MWD), MRC respiratory symptoms questionnaire, and MRC dyspnea scale, the sickness impact profile, and the hospital anxiety and depression scale (14). This study had two related purposes: first, to assess whether it measured the health and well-being of patients with chronic airways disease, and second, to test whether it could distinguish between different levels of health. For these purposes it was necessary to use a population of patients covering a very wide spectrum of disease severity. We studied 141 patients; full details of the patients and the study protocol have been presented elsewhere (8). In brief, their mean age was 63 yr (range 31 to 75 yr) and pre-bronchodilator FEV<sub>1</sub> was 47% of predicted (range 11 to 114%). Following 200 µg aerosol salbutamol, the mean change in FEV<sub>1</sub> was 13.2 ± 17.0% of baseline. The 6-MWD was 367 m (range 30 to 585 m). The SGRQ was presented to the patients together with the SIP, the MRC respiratory questionnaire, and the hospital anxiety and depression scale in an order randomized using a Roman square.

**Study 4: Changes over 1 yr.** This longitudinal study was designed to relate changes in SGRQ scores to changes in other measures of disease activity over an extended period of time. A further 11 patients were recruited to the 141 who took part in Study 3; 12 months later 133 were available for re-study. Of those who were unavailable, two declined to be studied and the remainder had either died or moved away from the district. The protocol at follow-up was identical to the first protocol.

#### Statistical Techniques

The validation processes entailed testing for predicted associations between SGRQ scores and other measures selected to reflect a range of different areas of disease activity. The MRC

respiratory questionnaire was used as the reference measure of respiratory symptoms; the 6-MWD, MRC dyspnea scale, and SIP physical score were used as reference measures of impairment and disability. The SIP psychosocial score provided a measure of the impact of disease on daily life, and the Hospital Anxiety and Depression Scale assessed disturbances of mood. The underlying prediction was that the SGRQ scores would be positively correlated with worsening disease state; for example, a shorter 6-MWD would be associated with a worse SGRQ activity score. The most widely understood validity test is that of *convergence*, the presence of associations between variables that, on the basis of prior knowledge, would be expected to associate well. Examples of these include predicted associations between SGRQ symptom scores and responses to MRC respiratory questionnaire items concerned with cough and wheeze. Similarly, relatively good correlations ( $r > 0.5$ ) would be predicted between SGRQ activity score and the 6-MWD or MRC dyspnea grade and between the SGRQ impact score and the SIP psychosocial score or the mood state scores. A further prediction would be that the correlation between SGRQ score and a relevant single measure of disease activity would be less than unity, because each section of the questionnaire addressed more than one aspect of disturbed health. These predictions concerning the pattern of association between SGRQ scores and the reference measures in the cross-sectional study (Study 3) should also apply to the 1-yr study that compared changes in the SGRQ and the reference measures (Study 4).

In addition to testing for predicted associations, it was also important to test for the absence of an association between the score of a particular section of the questionnaire and an unrelated measure of disease activity. For example, it would be predicted that 6-MWD would not correlate well with the SGRQ symptom score since no item in that section of the questionnaire directly addressed dyspnea or disability.

In view of the large number of possible comparisons, statistical significance was accepted at  $p < 0.01$  unless otherwise stated. Parametric and distribution-independent tests were performed throughout the analysis; however, no major discrepancies between these two approaches were found. Normal distributions were confirmed before carrying out any analysis of variance (ANOVA) on category data. Residuals from parametric regressions were examined for normality of distribution around the regression by plotting the cumulative frequency distribution of the residuals against the cumulative frequency distribution for the normal distribution. Parametric tests were performed using a generalized linear model technique (Systat® 5.0; Systat Inc., Evanston, IL). The results are presented using results from parametric tests to allow easier assessment of the size of the association between variables. Summary results are given as mean ± standard deviation (SD).

**Results**

*Study 1: Comparison of Questionnaire Weights*

The weights for all questionnaire items from 36 patients with COPD were compared with the weights obtained in our previous studies (12, 13) using an analysis of variance and controlling for questionnaire item. There was no significant difference between the questionnaire item weights obtained from the two groups of patients. The mean weight for all questionnaire items in the 140 asthma patients from our earlier studies was 78 (95% confidence interval [CI] = 73 to 81); in the COPD patients the mean weight was 75 (CI = 71 to 79) by ANOVA,  $p = 0.2$ .

*Study 2: Repeatability of SGRQ Scores*

The SGRQ was presented to 40 asthmatic and 20 COPD patients on two occasions, 2 wk apart. In the asthmatic patients, the intraclass correlation ( $r_1$ ) for the total SGRQ score obtained on the two occasions was 0.91. The  $r_1$  value from the COPD patients was 0.92. The coefficient of variation for the difference between the two measurements was 19% in both asthmatic and COPD patients. The repeatability of the component sections of the SGRQ was also very similar in both groups of patients, so correlations for repeated measurements of the section scores are presented using the data from the asthmatic and COPD patients combined. These were SGRQ Symptom,  $r_1 = 0.91$ ; SGRQ Activity,  $r_1 = 0.87$ ; and SGRQ Impact,  $r_1 = 0.88$ .

*Study 3: SGRQ Scores in Patients with Chronic Airflow Limitation*

The physiologic, mood, general health,

and respiratory symptom status of these patients has been detailed elsewhere (8). The SGRQ scores for the 141 patients were as follows: mean Symptom score,  $62.5 \pm 15.5\%$ ; mean Activity score,  $55.5 \pm 24\%$ ; mean Impact score,  $37.4 \pm 22.5\%$ ; and mean total SGRQ score,  $47.6 \pm 19.7\%$ . These scores were all normally distributed, with coefficients for kurtosis and skewness less than 0.7 in all cases.

*Study 3: Comparisons between SGRQ Scores and Reference Measures of Disease Activity*

This analysis was performed on the results obtained from 141 patients with long-standing airflow limitation. Correlations are presented as  $r^2$  values since these indicate the proportion of variance shared between two variables. In all cases the regressions were linear with normally distributed residuals. In no case was a significant ( $p < 0.05$ ) second-order component identified. Values for FEV<sub>1</sub> and FVC obtained following 200 µg aerosol salbutamol and expressed as the percentage predicted for age, height, and sex were the spirometric measures that most strongly correlated with the SGRQ scores. The patient's age, sex, and degree of bronchodilator responsiveness (whether expressed as percentage of baseline or as a percentage of predicted normal) did not correlate with any of the SGRQ scores.

The SGRQ Symptom score was significantly higher (worse health) in patients with daily cough and sputum production than in patients without (table 1). Similarly, this score was higher in patients with frequent or daily wheeze. In contrast, the symptom score correlated weakly with

physiologic measures, dyspnea grade, mood state, and SIP scores (table 2).

The SGRQ Activity score correlated well with the MRC dyspnea grade and showed moderate levels of correlation with a range of measures, including 6-MWD, anxiety, depression, and general health (table 2). The Activity score was higher in patients who reported more frequent wheeze, but cough and sputum production had no significant effect.

The SGRQ Impact score correlated well with a range of measures (table 2). It will be noted particularly that anxiety and depression were more strongly associated with the Impact score than with either the SGRQ symptom or activity scores. Wheeze associated quite closely with the Impact score (table 1). This score was also significantly higher in patients who had daily cough and sputum production compared with those who did not, but these associations were relatively weak (table 1).

Correlations between the SGRQ total score and a number of reference measures are shown together with the regression slopes in table 3. These are presented to provide an indication of the quantitative relationships between total SGRQ score and measurements made with established and familiar measures of disease activity. The relationship of the total score to selected items from the MRC respiratory questionnaire is illustrated in table 1. The scores were significantly higher in patients with daily cough, sputum, and wheeze.

*Study 3: Multivariate Models of Factors Relating to SGRQ Scores*

The analyses already detailed examined the association between SGRQ score and a single measure of disease activity. However, each component of the SGRQ contained items that addressed a number of aspects of disease activity. To examine this summative function, multivariate analysis was used. In these analyses the SGRQ score was the dependent variable in a linear model to which a number of other measures of disease activity were added as independent factors or covariates. One such model, which studied the combined effect of the frequency of cough and wheeze, MRC dyspnea grade, 6-MWD, and anxiety score on each of the SGRQ scores, is summarized in table 4. It can be seen that a significant proportion of the SGRQ Symptom score was associated with frequent cough and a further proportion significantly associated with frequent wheeze; however, dyspnea

TABLE 1  
SGRQ SCORES COMPARED WITH RESPONSES TO ITEMS FROM THE MRC RESPIRATORY SYMPTOMS QUESTIONNAIRE

	n	Symptoms (mean ± SD)	Activity (mean ± SD)	Impact (mean ± SD)	Total (mean ± SD)
<b>Cough for 3 months</b>					
No	60	51.9 ± 23.7	50.3 ± 23.7	27.2 ± 18.8	29.2 ± 17.0
Yes	81	70.4 ± 11.1	59.4 ± 23.7	43.5 ± 23.3	43.5 ± 19.7
r <sup>2</sup> For model		0.35	0.03	0.09	0.11
p Value		< 0.0001	0.026	< 0.0001	< 0.0001
<b>Sputum for 3 months</b>					
No	64	54.1 ± 15.2	53.2 ± 25.4	30.9 ± 19.9	42.0 ± 18.5
Yes	77	69.5 ± 12.0	57.4 ± 22.9	42.8 ± 22.9	52.1 ± 19.5
r <sup>2</sup> For model		0.24	0.0	0.06	0.06
p Value		< 0.0001	0.3	0.0015	0.002
<b>Wheeze</b>					
None	14	46.4 ± 12.5	36.3 ± 19.3	15.9 ± 13.0	27.2 ± 13.2
< Daily	40	53.2 ± 13.2	48.8 ± 22.2	25.8 ± 13.4	37.9 ± 13.4
Daily	87	69.4 ± 23.3	61.7 ± 23.3	46.2 ± 22.5	55.2 ± 18.9
r <sup>2</sup> For model		0.32	0.12	0.25	0.25
p Value		< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

TABLE 2  
CORRELATIONS BETWEEN SCORES FOR EACH OF THE THREE SECTIONS OF THE SGRQ AND THE OTHER MEASURES OF DISEASE ACTIVITY TO ILLUSTRATE THE SIZE AND PATTERN OF DISTRIBUTION OF THESE CORRELATIONS\*

	Symptom	Activity	Impact
FEV <sub>1</sub>	(-).01†	(-).08‡	(-).07§
FVC	(-).06§	(-).10	(-).20
SaO <sub>2</sub> , rest	(-).02†	(-).04¶	(-).01†
6-MWD	(-).07§	(-).35	(-).35
MRC dyspnea grade	0.13	0.50	0.44
Anxiety	0.12	0.20	0.38
Depression	0.08‡	0.23	0.39
SIP physical	0.12	0.38	0.48
SIP psychosocial	0.07§	0.28	0.42
SIP total	0.11	0.39	0.54

\* Correlation expressed as proportion of the variance in SGRQ score (r<sup>2</sup>) attributable to variance in the other variable. FEV<sub>1</sub> and FVC expressed as percentage of predicted normal. (-) Negative correlation between variables.

† NS, not significant, p > 0.01.

‡ p < 0.001.

§ p < 0.01.

|| p < 0.0001.

¶ p = 0.0154

TABLE 3  
SLOPE AND INTERCEPT OF LINEAR REGRESSIONS BETWEEN THE TOTAL SGRQ SCORE (AS THE DEPENDENT VARIABLE) AND OTHER MEASURES OF DISEASE ACTIVITY: FVC, 6-MWD, ANXIETY, DEPRESSION, AND TOTAL SIP SCORES\*

	Units	Slope	95% Confidence Limits for the Slope		Intercept	r <sup>2</sup>
			Low	High		
FVC	% of Predicted	-0.43	-0.58	-0.27	82.0	0.18
6-MWD	Meters	-0.11	-0.13	-0.09	87.5	0.37
Dyspnea	Grade	10.1	8.4	11.8	18.0	0.51
Anxiety	Units	2.52	1.93	3.11	29.2	0.34
Depression	Units	3.27	2.52	4.03	30.4	0.35
SIP total	Units	1.67	1.40	1.95	33.5	0.51

\* Correlation is expressed as proportion of the variance in total SGRQ score (r<sup>2</sup>) attributable to variance in the other variable. In each case the correlation was significant at p < 0.0001. This table may be used to provide an indication of the size of relationship between total SGRQ score and established measures of disease activity. For example, a patient with MRC dyspnea Grade 4 would have a total SGRQ score about 10 units higher than one with MRC dyspnea Grade 3.

TABLE 4  
ANOVA TABLES FOR FOUR MULTIVARIATE MODELS IN WHICH THE EFFECTS OF COUGH, WHEEZE, DYSPNEA, 6-MIN WALKING DISTANCE, AND ANXIETY WERE TESTED TOGETHER AGAINST EACH OF THE SGRQ SECTION SCORES AND THE TOTAL SCORE\*

Source	DF	Symptoms		Activity		Impact		Total	
		SS	p Value	SS	p Value	SS	p Value	SS	p Value
Cough	1	4,799	0.0001	0.8	0.95	367	0.12	485	0.033
Wheeze	2	3,443	0.0001	1,257	0.087	3,433	0.0001	2,569	0.0001
Dyspnea	5	919	0.16	12,020	0.0001	5,180	0.0001	5,485	0.0001
6-MWD	1	434	0.53	2,050	0.0052	1,483	0.0018	1,077	0.017
Anxiety	1	652	0.0175	1,559	0.0144	7,187	0.0001	3,625	0.0001
Residual	128	14,410		32,406		18,681		13,424	
Adjusted r <sup>2</sup>		0.53		0.56		0.70		0.72	

Definition of abbreviations: DF = degrees of freedom; SS = sum of squares; 6-MWD = 6-min walking distance.

\* n = 139 patients (2 patients excluded because of partial missing data). The SS for the constant (Intercept) component of the model is omitted. Cough: presence or absence of daily cough for 3 months of the year. Grading of wheeze and dyspnea according to the MRC respiratory symptoms questionnaire. The ANOVA tables were very similar when dyspnea was included in the model as a continuous variable.

grade and 6-MWD had no additional effect. In contrast, dyspnea was the dominant correlate with the Activity section, but the frequency of cough and wheeze accounted for only a small part of the variance in this score. The Impact score summed a number of independent areas of disease activity as demonstrated by the fact that wheeze, dyspnea grade, 6-MWD, and anxiety score all contributed significantly to the model. The dominant factors determining the total SGRQ score were wheeze, dyspnea, and anxiety.

When examining the ANOVA models in table 4, it should be noted that there were significant associations between certain symptoms as elicited by the MRC questionnaire, particularly cough and wheeze. For example, the level of cough was associated with the frequency of wheeze (chi-square = 20.9, p = 0.0001). As a result, when wheeze was removed from the model in which total SGRQ score was the dependent variable (table 4), the sum of squares for cough rose to 1,449 and this factor then became statistically significant. The absence of FEV<sub>1</sub> or FVC from these ANOVA tables will be noted. This was because, in these models, 6-MWD accounted for nearly all the effect of spirometry on the SGRQ scores.

#### Study 4: Changes over 1 Yr

There was little overall change in the health of the 133 patients over 1 yr. Examples of changes included  $\Delta$ FEV<sub>1</sub> = -1.1 ± 13.3% of predicted;  $\Delta$ FVC = -3.0 ± 14.4% of predicted;  $\Delta$ 6-MWD = -3 ± 92 m;  $\Delta$  dyspnea grade = -0.1 ± 1.3 of a grade,  $\Delta$  SIP total score = 0.1 ± 7.9%;  $\Delta$  SGRQ total score = -2.1 ± 12.7%. Although the mean changes were small, variation between patients in the degree to which they changed was sufficient to allow tests of association between changes in SGRQ scores and changes in other measures. These tests are summarized in table 5. In each correlation the residuals were normally distributed around a linear regression. Spearman's correlation gave very similar significance levels. The total SGRQ score rose (worse overall health) in those patients who were more breathless and fell (better health) in patients who registered a reduction in dyspnea score over the year (figure 1). A regression in which the change in MRC dyspnea score was treated as a continuous variable (table 5) showed a very similar degree of association.

The responses to the MRC item concerning wheeze were coded to allow

TABLE 5  
SLOPES, INTERCEPTS, AND CORRELATIONS FOR LINEAR REGRESSIONS BETWEEN CHANGES IN SGRQ TOTAL SCORE AND CHANGES IN THE REFERENCE MEASURES OF DISEASE ACTIVITY IN 133 PATIENTS WITH CHRONIC AIRFLOW LIMITATION STUDIED 1 YR APART

	Slope	95% Confidence Limits for Slope		Intercept	r <sup>2</sup>	p Value
		Low	High			
FEV <sub>1</sub> , % of predicted	-0.21	-0.37	-0.05	2.30	0.05	0.01
FVC, % of predicted	-0.23	-0.38	-0.85	2.77	0.07	0.002
6-MWD, m	-0.05	-0.07	-0.03	2.21	0.13	0.0001
Exercise SaO <sub>2</sub> , %	NA	NA	NA	NA	0.02	0.13
Anxiety	0.81	0.065	1.55	1.41	0.03	0.033
Depression	1.61	0.85	2.36	1.560	0.12	0.0001
MRC dyspnea	4.44	2.98	5.89	2.35	0.22	0.0001
SIP physical	NA	NA	NA	NA	0.02	0.09
SIP psychosocial	0.40	0.18	0.63	1.20	0.09	0.0005
SIP total	0.51	0.24	0.77	2.02	0.10	0.0002

Definition of abbreviation: NA = correlation not significant, so no estimates given.

grouping of the patients according to change in frequency of wheeze. In patients whose wheeze was more frequent (n = 20) the total SGRQ score rose by 7.5 ± 12.1%, in those who did not change (n = 87) the change in total SGRQ score was -3.9 ± 12.3%, and in those with less frequent wheeze (n = 25) the change in total SGRQ score was -3.3 ± 11.4% (one patient with missing data). Both ANOVA and Kruskal-Wallis tests showed these differences to be significant at p < 0.001. The difference between more frequent wheeze and no change was significant at p < 0.0001 (Fisher's protected least significant difference, PLSD), but the difference between no change and less frequent wheeze was not significant. There were too few patients indicating a change in cough to allow analysis. The ANOVA table for a model containing change in total SGRQ score as the dependent variable with change in frequency of wheeze as a factor and change in anxiety score, FVC, and MRC dyspnea grade as covariates is displayed as table 6. This additive model illustrates that changes in total SGRQ score reflected changes in a number of variables. It is worth noting that in this model, change in 6-MWD was not a significant correlate of the change in total SGRQ score.

Comparison of Studies 3 and 4

The correlation and slope of regressions between changes in SGRQ scores and changes in the reference measures calculated from the data in Study 4 (table 5) were lower than the comparable regressions obtained in the cross-sectional data from Study 3 (table 3). This may suggest that the SGRQ was less sensitive to

changes in patient health than to differences in health between patients. To investigate this possibility, the regression slopes and correlations were calculated for a number of pairs of variables using data from both Study 3 and Study 4. A common pattern was found, exemplified

by the relationship between 6-MWD and dyspnea. In the cross-sectional study (Study 3), the slope of the regression between 6-MWD and MRC dyspnea score was -45.7 m per dyspnea grade (r<sup>2</sup> = 0.33); in the longitudinal study (Study 4), the slope was -25.1 m per dyspnea grade (r<sup>2</sup> = 0.11). Other examples of correlations obtained from the cross-sectional study include 6-MWD versus FVC, r<sup>2</sup> = 0.11; 6-MWD versus SIP score, r<sup>2</sup> = 0.41; MRC dyspnea score versus SIP score, r<sup>2</sup> = 0.38; and anxiety score versus total SIP score, r<sup>2</sup> = 0.27. In the longitudinal study, the r<sup>2</sup> values for each of these regressions was ≤ 0.05. It is clear that, regardless of the identity of the variables under comparison, correlations between different measures of disease activity in the cross-sectional study were consistently higher than correlations between changes in these same variables over a 1-yr period.

Discussion

We have shown that the SGRQ had good repeatability, correlated with a range of

Fig. 1. Change in total SGRQ score and change in MRC dyspnea grade in 133 patients with chronic airflow limitation studies over 1 yr.

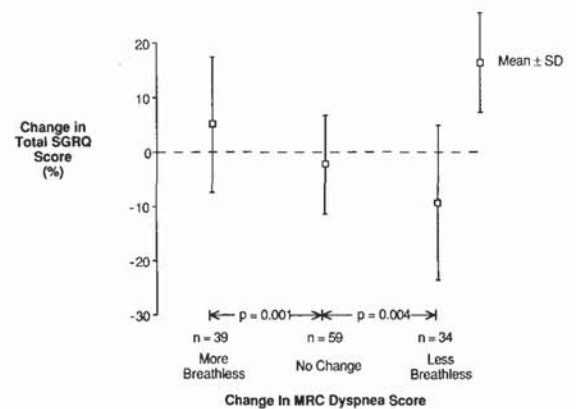


TABLE 6  
ANOVA WITH CHANGE IN TOTAL SGRQ SCORE OVER 1 YR AS THE DEPENDENT VARIABLE AND CHANGE IN FREQUENCY OF WHEEZE, CHANGE IN MRC DYSPNEA GRADE, CHANGE IN ANXIETY SCORE, AND CHANGE IN FVC OVER THE SAME TIME PERIOD AS FACTORS OR VARIATES\*

Source	DF	SS	p Value
Change in wheeze	2	2,261	0.0001
Change in MRC dyspnea grade	1	3,455	0.0001
Change in anxiety score	1	1,043	0.0019
Change in FVC†	1	411	0.048
Residual	126	122,991	

Definition of abbreviations: DF = degrees of freedom; SS = sum of squares.

\* Results from 133 patients with chronic airflow limitation. Adjusted r<sup>2</sup> for model, 0.36. Change in wheeze: more, less, or no change. Change in MRC dyspnea grade as a continuous variable accounted for very similar SS when incorporated as a factor with eight levels of change. The SS for the constant (intercept) component of the model is omitted.

† FVC as percentage of predicted.



**established measures** of disease activity, and responded to improvement and deterioration in the health of patients with chronic airflow limitation.

Development studies showed that demographic and disease-related factors had minimal influence on the weights attached to each of the questionnaire items (12). The selection of tightly defined patient groups reduced only the interpatient variance in weights by 1 to 2% (Quirk and Jones, unpublished observations). These findings were confirmed in Study 1 of the current series, which showed that very similar weights were obtained in patients of differing ages and degrees of airway obstruction. Another study demonstrated relatively small differences in the weights obtained in asthmatic subjects from different countries (13). We have concluded from these observations that the SGRQ weights are applicable to a wide range of patients with diseases of chronic airflow limitation, whether asthma or COPD.

The selection of individual items is critical to the balance of any questionnaire. A range of statistical tools is available to group related items together and identify items that are redundant or have poor repeatability. It must be appreciated, however, that these tools provide guidance to aid decisions concerning the questionnaire's structure: they do not provide a totally objective set of rules and principles. At each step in the development of any questionnaire, judgments and choices are made. Validation against external references was therefore of great importance. A single "gold standard" comparison measure was not available, so the process of validation involved the testing of *a priori* hypotheses concerning the relationship between scores for the different sections of the SGRQ and their appropriate external reference measures. Equally important were hypotheses concerning low predicted correlations. Correlations were found between SGRQ scores and a range of measures relating to disease activity or its consequences (tables 1 through 3). Furthermore, the correlations appeared to be appropriate to the section of the SGRQ under study. This was most clearly seen in the multivariate models in table 4.

Responses to the MRC questionnaire items concerning cough and wheeze related well to the SGRQ Symptom score but not to the Activity score. In contrast, MRC dyspnea grade and 6-min walking distance were closely related to SGRQ Activity score but not to the SGRQ Symptom

score (tables 2 and 4). Anxiety and depression scores correlated best with the SGRQ Impact section (tables 2 and 4). This was predicted since the impact component contained items expected to relate to anxiety, for example, "I get afraid or panic when I cannot get my breath." The correlation between anxiety and depression and the SGRQ Symptom score was minimal. This was an important observation, because it was reported previously that responses to respiratory questionnaires may be influenced by mood state (15).

The total SGRQ score was designed to provide a global estimate of the patients' respiratory health. A number of different areas of disease activity contributed to this score. The proportional contribution of each of these areas was dependent on the composition and structure of the questionnaire and the empirically derived weights for each item. A full assessment of the overall balance of the questionnaire together with tests of the accuracy of this score as a global measure of the impact of airflow limitation could only be performed if there were an independent "gold standard" that provided an unbiased estimate of the contribution of each different aspect of the disease to the overall health of the patient. No such measure exists. The only questionnaires that approximate to the level of a reference standard are the general health indices, such as the SIP and Quality of Well-being Scale. A recent critical review of these measures concluded that they provide valid data on overall health (16). We have SIP scores on the patients used in Study 3. These data are presented in table 2 of reference 8. (Not included in that reference, the  $r^2$  value for the correlation between total SIP score and MRC dyspnea grade was 0.38.) The comparable SGRQ data in the same patients are contained in table 3. The relative magnitude of the correlations between the total SGRQ score and 6-min walking distance, MRC dyspnea grade, and anxiety and depression scores were remarkably similar to those obtained between these measures and the total SIP score. The regression slopes against the reference measures were higher with the SGRQ (table 3) than the SIP (reference 8, table 3). For any given measure, the slope of the regression against SGRQ score was 2.3 to 2.8 times greater than for regressions against the SIP. These observations show that the SGRQ was more sensitive than the SIP to differences in the health of patients with airflow limitation, and this

increased sensitivity was consistent across a number of different areas of disease activity.

Tests of the repeatability of questionnaires in patients are complicated by intercurrent changes in disease activity, but valid tests of repeatability are not possible in normal subjects because their scores are too low. The repeatability of the different SGRQ questionnaire scores was typical for this type of measure. The repeatability of the SIP has been reported as having a Pearson  $r$  value of 0.92 (2); the Functions Limitation Profile (a U.K. version of the SIP) had a coefficient of variation of 31% when presented twice in 48 h to a general population (17). The Chronic Respiratory Questionnaire was reported to have a coefficient of variation of 6 to 12% when tested six times at 2-wk intervals (10). The coefficient of variation for the repeatability of disability or breathlessness questionnaires, such as the Rand modification of the MRC dyspnea scale, has been reported in the range 22 to 33% (18).

The most critical test of the SGRQ was its ability to detect changes in patient health status. Study 4 demonstrated significant associations between changes in the SGRQ scores and changes in the reference measures of disease activity over a 1-yr interval (table 5). The slope and correlation of the relationship between change in SGRQ score and change in any given reference measure (table 5) were lower than those from the equivalent regressions calculated from the cross-sectional study data (Study 3, table 3). This pattern was seen regardless of the variables being compared and was not specific to the SGRQ. There are a number of possible reasons for this. One is the relatively narrow range of changes observed in the patients' airways disease over the year. Correlations between variables are enhanced by a broad distribution of the data, but since many patients demonstrated quite small changes, there was a tendency for the data points to be clustered around the midpoint of the regressions. This was illustrated by the number of patients with no change in breathlessness (figure 1) and the fact that 87 of 133 patients indicated no change in the frequency of their wheeze (see RESULTS). The presence of a relatively large number of patients registering small changes in disease activity will have increased the influence of repeatability and measurement error on the correlations between changes in the measured variables over the year. Measurement error

will have been present in both the SGRQ and the reference measures. This is an important consideration, because measurement error present in the variable on the abscissa will reduce both the correlation and the measured slope of a relationship compared to the "true" association that would exist if the independent variable were measured without error (19). Despite the apparently lower sensitivity to changes in individual areas of disease activity, over one-third of the change in total SGRQ score over the year could be attributed to changes in wheeze, dyspnea, and anxiety (table 6). In contrast, the SIP appeared to be very insensitive to changes in dyspnea, 6-MWD and anxiety. The observational nature of the current study does not provide conclusive proof that improvements in health due to therapy will be reflected in an improved SGRQ score, but the results from Study 4 allow the prediction that this would occur.

In conclusion, a self-administered quality of life questionnaire has been developed for use in patients with disease of the airways, both asthma and chronic obstructive airways disease. The questionnaire has been validated for use in adult patients above the age of 20 yr with a wide spectrum of airways disease. To date, no attempt has been made to validate it for use in bronchiectasis, cystic fibrosis, or interstitial lung disease. The questionnaire was designed to sum a range of aspects of the disease into global scores that could be related quantitatively to other measures of disease activity. Acceptable repeatability and the ability to quantify change over an extended

time period were achieved. The process of validating a quality of life measure depends on the accumulation of a body of evidence covering all aspects of its performance and has been described as "part science, but to a large extent an art form" (20). Data from studies presented in this paper have led us to conclude that this fixed-format questionnaire has properties that make it suitable for studies designed to quantify changes in the health of patients with diseases causing chronic airflow limitation.

#### Acknowledgment

The writers thank Drs. N. T. Cooke and J. A. Lasserson (St. Helier Hospital) and Drs. F. J. C. Millard and J. G. Collier (St. George's Hospital) for allowing us to study their patients.

#### References

- Kaplan RM, Atkins CJ, Timms R. Validity of a well-being scale as an outcome measure in chronic obstructive pulmonary disease. *J Chron Dis* 1984; 37:85-95.
- Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care* 1981; 19:787-805.
- Nocturnal oxygen therapy trial (NOTT) group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1980; 133:14-20.
- McSweeney J, Grant I, Heaton RK, Adams KM, Timms RM. Life quality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1982; 142:473-8.
- Intermittent positive pressure trial group. Intermittent positive pressure breathing therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1983; 99:612-20.
- Bergner M, Hudson CD, Conrad DA, *et al*. The cost and efficiency of home care for chronic lung patients. *Med Care* 1988; 26:566-79.
- Williams SJ, Bury MR. Impairment, disability and handicap in chronic respiratory illness. *Soc Sci Med* 1989; 29:609-16.
- Jones PW, Baveystock CM, Littlejohns P. Relationships between general health measured with the Sickness Impact Profile and respiratory symptoms, physiological measures and mood in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1538-43.
- MacKenzie CR, Charlson ME, DiGioia DD, Kelley K. Can the Sickness Impact Profile measure change? An example of scale assessment. *J Chron Dis* 1986; 39:429-38.
- Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42:773-8.
- Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO, *et al*. Bronchodilators in chronic air-flow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:1069-74.
- Quirk FH, Jones PW. Patients' perception of distress due to symptoms and effects of asthma on daily living and an investigation of possible influential factors. *Clin Sci* 1990; 79:17-21.
- Quirk FH, Baveystock CM, Wilson RC, Jones PW. Influence of demographic and disease related factors on the degree of distress associated with symptoms and restrictions on daily living due to asthma in six countries. *Eur Respir J* 1991; 4:167-71.
- Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67:361-70.
- Dales RE, Spitzer WO, Schechter MT, Suissa S. The influence of psychological status on respiratory symptom reporting. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1459-63.
- Read JL, Quinn RJ, Hoefler MA. Measuring overall health: an evaluation of three important approaches. *J Chron Dis* 1987; 40(suppl:7s-21s).
- Charlton JRH, Patrick DL, Peach H. Use of multivariate measures of disability in health surveys. *J Epidemiol Commun Health* 1983; 37: 296-304.
- Guyatt GH, Thompson PJ, Berman LB, *et al*. How should we measure function in patients with chronic lung disease? *J Chron Dis* 1985; 38:517-24.
- Kendall MG. A course in multivariate analysis. London: Griffin, 1972; 52-67.
- McDowell I, Newell C. Measuring health. Oxford: Oxford University Press, 1987.

## INVITED SYMPOSIUM

# St. George's Respiratory Questionnaire: MCID

Paul W. Jones (pjones@sghms.ac.uk).

St. George's Hospital Medical School (Phone: + 44 20-8725-5371, Fax: + 44 20-8725-5955), London, UK.

## ABSTRACT

The SGRQ is a disease-specific measure of health status for use in COPD. A number of methods have been used for estimating its minimum clinically important difference (MCID). These include both expert and patient preference-based estimates. Anchor-based methods have also been used. The calculated MCID from those studies was consistently around 4 units, regardless of assessment method. By contrast, the MCID calculated using distribution-based methods varied across studies and permitted no consistent estimate. All measurements of clinical significance contain sample and measurement error. They also require value judgements, if not about the calculation of the MCID itself then about the anchors used to estimate it. Under these circumstances, greater weight should be placed upon the overall body of evidence for an MCID, rather than one single method. For that reason, estimates of MCID should be used as indicative values. Methods of analysing clinical trial results should reflect this, and use appropriate statistical tests for comparison with the MCID. Treatments for COPD that produced an improvement in SGRQ of the order of 4 units in clinical trials have subsequently found wide acceptance once in clinical practice, so it seems reasonable to expect any new treatment proposed for COPD to produce an advantage over placebo that is not significantly inferior to a 4-unit difference.

## INTRODUCTION

The St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) is well established disease-specific health status developed for asthma and COPD. There is now a wide body of published data in COPD patients including numerous large clinical trials of pharmacological (1–6) and non-pharmacological interventions (7, 8). There is an extensive literature that points to its validity, both from cross-sectional studies between patients, and longitudinally within patients [reviewed in Ref. (9)].

Health status questionnaires are used to discriminate differences between patients and evaluate changes within patients. These two properties should not be seen as

alternatives, since it is useful for an instrument to have both. An estimate of the minimum clinically important difference (MCID) is required for both applications—which raises the question of whether the same MCID can be used. In theory this should be the case. In a progressive condition such as COPD, the evolution of the disease will follow a similar path in different patients, albeit with different time courses. It follows that factors determining changes in the health of an individual patient over time will be the same as those that determine differences in severity between patients. This should hold true even in a disease with multiple components such as COPD, provided the measurements are made in a population of patients large enough to be representative of the patterns and spectrum of severity seen in the condition. Unlike most health status questionnaires, there is evidence that the SGRQ does behave in a similar manner when used to make comparisons between patients or detect changes within patients. This is illustrated in Figure 1, which is drawn from data obtained during the initial validation of the questionnaire (10). The charts show the proportion of variance in SGRQ score attributable to differences between patients and changes within patients measured using a range of COPD-related variables. In each case, the variance in SGRQ score has been normalised to 100% to illustrate the relative contribution of each variable to the score under the two measurement conditions. The Activity and Impacts component scores of the

*Keywords: COPD, Health status, Health-related quality of life, Clinical significance, Clinical trial.*

*Correspondence to:*

*Paul W. Jones*

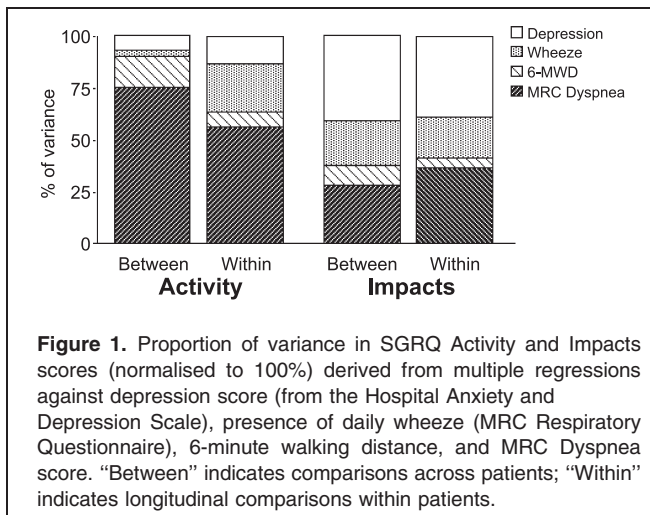
*Professor of Respiratory Medicine*

*St. George's Hospital Medical School, London SW17 0RE*

*UK*

*phone: +44 20-8725-5371 fax: +44 20-8725-5955*

*email: pjones@sghms.ac.uk*



questionnaire were chosen for this figure, because they reveal some of the internal detail of the questionnaire and its associations. It can be seen that the component scores have different patterns of association with specific aspects of COPD but, within an SGRQ domain, the pattern is similar whether analysed as differences between patients or changes within patients over time. This observation is very important since it suggests that the MCID estimated between patients should be similar to that measured within patients.

## THE MCID FOR THE SGRQ

Issues around the development of MCIDs for health questionnaires in asthma and COPD have been discussed at length elsewhere, including a description of the processes used for the SGRQ (11). Four methods have been used: expert preference-based, patient preference-based, anchor-based, and distribution-based.

### *Expert preference-based estimate*

This was the initial approach used for the SGRQ, early in its development. Clinicians experienced in the care of COPD patients were asked to make judgments about the size of difference in a number of COPD-related variables. These were chosen from the factors that previous analysis had shown were related to the SGRQ: exercise capacity, dyspnea, frequency of wheeze and cough, and level of depression (10). The clinicians were asked to state what size of difference in each of those variables would constitute, in their view, a clinically significant difference between two groups of patients (12). These judgments were then used to estimate the MCID for the SGRQ, assuming that differences in these factors between patient groups would not occur in isolation of each other. To calculate the MCID, regression equations similar to those used for Figure 1 were used to estimate what would be the difference in SGRQ score if there were simultaneous clinically meaningful differences in the reference variables. The estimate for the Total SGRQ score was 3.9 units, which was

rounded to 4 units. This approach was also applied to the Impacts score of the questionnaire since the validation process had shown that associations between this component and the reference COPD variables were very similar to those seen with the Total score (10). The MCID estimate for the Impacts score was also very similar to that for the Total score (11).

The decision to round the MCID to the nearest whole number was taken for two reasons. First, this was a new instrument measuring a concept novel to chronic lung disease so the principal objective of the exercise was to establish what order of magnitude of difference or change along its 0–100 scale would be clinically relevant. Second, the MCID estimate depended on multiple anchors that were themselves based on clinicians' unvalidated judgements about what constituted a clinically significant difference between patients. This is an important point. It will become apparent throughout this paper that all estimates of an MCID, regardless of method, are anchored in one or more value judgments, whether made by patient, physician, research worker, statistician, or policymaker.

The approach just described was a cross-sectional analysis. More recently another expert-based approach has been used, in which clinicians were asked to make a global assessment of COPD severity taking into account factors such as: need for concomitant therapy, number and severity of exacerbations, severity of cough, ability to exercise, and amount of wheezing. They were asked to rate overall severity on an 8-point scale with the descriptors: poor, fair, good, and excellent distributed evenly along its length. The assessments were made at baseline and 1 year later. A 1-point improvement in clinician global assessment score over 1 year (the lowest that could be registered) was associated with an improvement in SGRQ score of 4.2 units, whereas a 4.0 unit worsening in SGRQ was associated with a 2-point change in the global assessment score (PW Jones and T Witek, in preparation). Whilst there appeared to be a difference in the global detection of improvement and deterioration in terms of their association with change in SGRQ, this study showed that the lowest detectable changes in overall physician rating made 1 year apart were associated with changes in the SGRQ that corresponded to its established MCID. As with all global measurements of severity, it is not known which factors were taken into account by the clinicians when making this assessment.

### *Patient preference-based estimates*

In two studies, one in asthma (11) the other in COPD (1), patients' judgment of treatment efficacy at the end of the study were related to the change in SGRQ score over the study period. The COPD study was 16 weeks long, and the asthma study was 1 year. The smallest positive treatment effect recordable with the scaling categories used ('slightly effective' in the asthma study and 'effective' in the COPD study) produced SGRQ scores within a few decimal points of 4.0 units. Both studies used a single retrospective estimate of

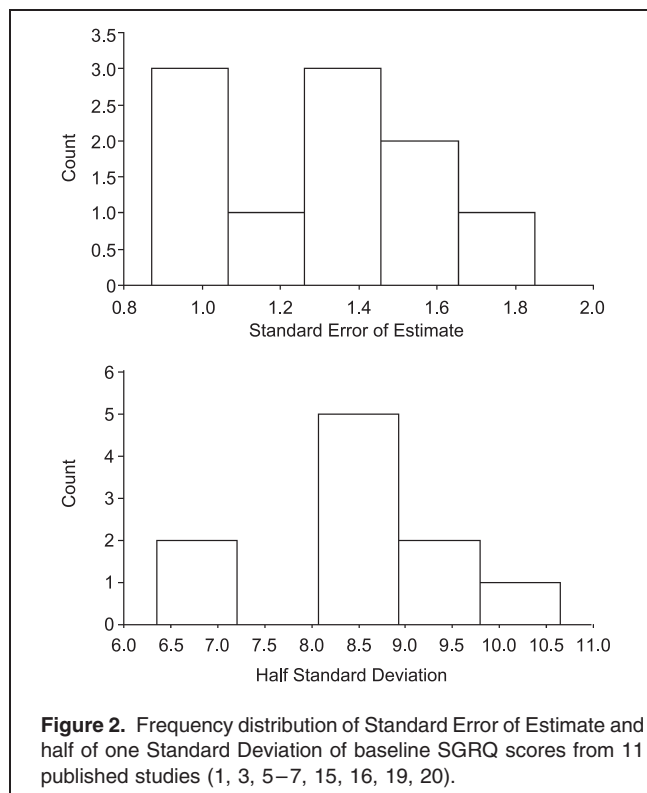
treatment efficacy, unlike the clinician expert-based preference rating already described, which was the difference in two global estimates of severity made 1 year apart. These are two very different psychometric exercises, so it is remarkable that they produce such consistent results. There must be some underlying common mechanism, but the processes by which clinicians and patients make global judgments are still very poorly understood.

### *Anchor-based estimates*

In the terminology of classical test theory, anchor-based estimates are related to criterion validity. Criteria may take the form of health events such as hospital admissions or death. The latter forms a special case since health cannot be measured after the event has occurred, but death as an outcome can be used to test the predictive validity of a health status questionnaire. A study of patients at the time of discharge from hospital with a diagnosis of COPD found that SGRQ scores were predictive of a composite endpoint of death or readmission within 1 year (13). The difference in SGRQ scores at discharge between died/readmitted or survived without admission was 4.8 units (95% Confidence Interval 1.8, 9.4 units). In another study in COPD, SGRQ scores were related to the Medical Research Council (MRC) dyspnea grade (14). In 32 patients who were housebound (MRC Grade 5), the SGRQ scores were 3.9 units (95% CI 1.8; 9.4 units) worse than in 32 patients who had major impairment of daily activity due to dyspnea but were not housebound (MRC Grade 4).

Two recent prospective observational studies carried out largely in male COPD patients, one in Spain (15) the other in Japan (16), have related SGRQ scores to subsequent mortality. They produced very similar statistically significant estimates of the increased risk of mortality at 1 year associated with a 4-unit difference in SGRQ score between patients at baseline: Spain 4.0% and Japan 3.3%. These observations are important because they demonstrate consistency in this important relationship between different countries. In terms of validating an MCID, mortality rate seems a very attractive anchor, but raises the questions: What is a clinically important increase in mortality risk in COPD? Who makes that judgment? A discussion of these issues is beyond the scope of this paper, but this example illustrates the point that attempts to establish an MCID usually involve a value judgment at some point in the process.

The anchor-based estimates just described were obtained from cross-sectional studies. Recently, data from a large study of pulmonary rehabilitation were used to estimate the change in SGRQ score that was associated with a clinically significant change in another disease-specific questionnaire—the Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) (17). The estimated MCID for the change in SGRQ Total score using the MCID for the CRQ Dyspnea component was 3.05 units with 95% confidence intervals of 0.39 to 5.71 units. This anchor-based estimate for the MCID of the SGRQ was not significantly different from its indicative MCID of 4 units



**Figure 2.** Frequency distribution of Standard Error of Estimate and half of one Standard Deviation of baseline SGRQ scores from 11 published studies (1, 3, 5–7, 15, 16, 19, 20).

and the authors of this study state that their estimate was “not far from the value of 4 postulated by Jones et al. as the MID of the SGRQ and the confidence intervals of our estimate include 4.”

### *Distribution-based estimates*

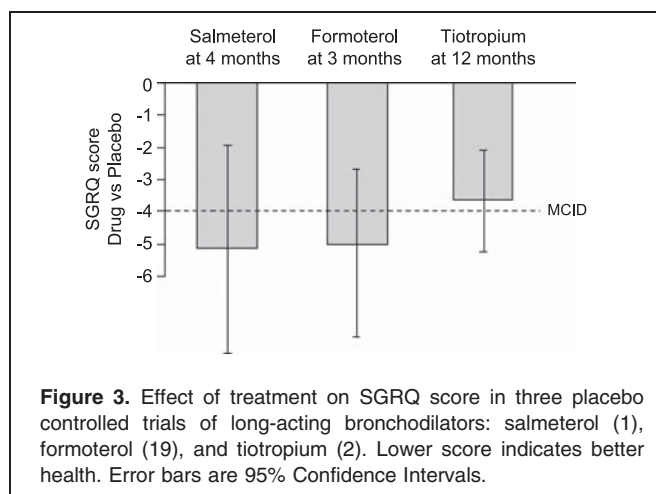
These are ostensibly judgment-free methods to determine MCID. They calculate a distribution statistic from the between-patient differences in a patient population then use this parameter, or a derivative, as the threshold for clinical significance. Such approaches are not actually judgment-free since a choice is made in selecting one parameter over another. There are no psychometric grounds or theoretical models of symptom or health perception underlying this approach—which is a weakness. The standard error of the estimate (SEE) of a health status score, and half of the standard deviation (SD), have both been proposed as measures of the instrument’s MCID (18). To test this suggestion for the SGRQ, data from 11 published studies in COPD (each  $n > 100$ ) have been extracted. Using the SEE, the mean estimate for the MCID was 1.3 units, and using 0.5 SD it was 8.4 units. The range of values for both parameters was very wide (Figure 2). There was no correlation between the mean SGRQ score and the magnitude of either distribution statistic. It appears that these distributions for the SGRQ are highly inconsistent across studies—i.e., they have no reliability. This observation, together with the lack of a theoretical underpinning the methodology, make it

hard to justify this approach for a health status measure such as the SGRQ.

### *Clinical trial results as anchors*

MCID thresholds are now being used to provide a method of interpreting the results of clinical trials and establish whether the treatment is effective, but this is a recent development. Historically, judgments about efficacy of a new treatment have been driven largely by precedence, using data about existing agents for the same disease as an informal benchmark against which to judge the efficacy of the newer treatment. A similar approach may be used for establishing or at least validating MCIDs. The rationale for this is that, whilst a new drug must demonstrate basic efficacy and safety to be granted a license for use, to gain broad acceptance in clinical practice it has to pass many more hurdles. Whilst clinical trial data may encourage physicians to use a new drug initially its continued use will depend on there being sufficient numbers of patients reporting to their doctors that the drug has provided benefit. If clinical experience with the drug suggests that it is worthwhile, physicians will argue for its inclusion in formularies and guidelines. Formulary and guideline committees look at the overall body of evidence when making a judgement as to whether a drug makes a useful new contribution. By the time the drug appears in international guidelines, many different agencies, both formal and informal, will have made a judgment as to whether it is clinically useful. Thus the size of change in SGRQ scores observed in clinical trials of drugs whose value has been proven in practice should provide an index of the level of change to be expected of new treatments.

A meta-analysis of changes seen in all COPD trials using the SGRQ is beyond the scope of this article, but Figure 3 shows the results of three typical randomised placebo-controlled trials of long-acting bronchodilators that are in wide use, and have been incorporated into national and international guidelines for COPD. All three drugs produced a mean advantage over placebo that was very close to 4 units.



**Figure 3.** Effect of treatment on SGRQ score in three placebo controlled trials of long-acting bronchodilators: salmeterol (1), formoterol (19), and tiotropium (2). Lower score indicates better health. Error bars are 95% Confidence Intervals.

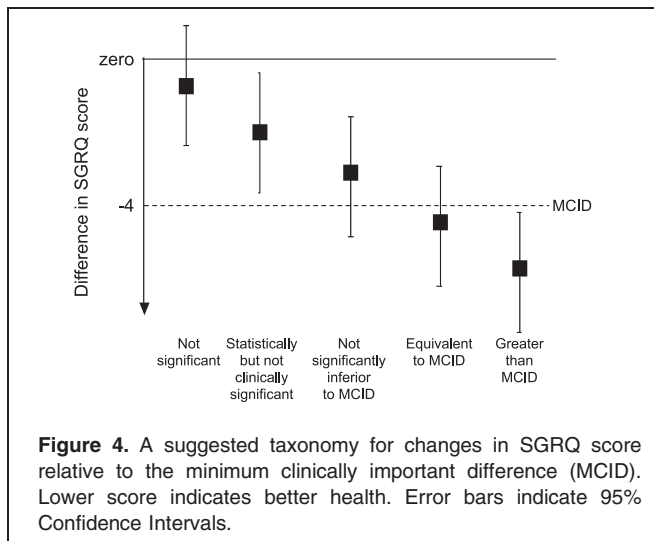
Their confidence intervals all included 4 units. It is important to note that SGRQ scores were not a factor in obtaining registration of these drugs. This analysis does not mean necessarily that 4 units is the minimum clinically detectable change in SGRQ score, but it is the size of effect obtained with drugs that have subsequently gained widespread clinical acceptance. The latter requirement could in itself provide an anchor for estimating MCIDs.

### *Face validity*

In an attempt to explain what a 4-unit change might mean to a patient, a range of scenarios have been generated and presented elsewhere (11). One example is a patient who reports that, compared to their state before starting treatment, he/she can now wash and dress more quickly, walk up stairs without having to stop, and go out for shopping or entertainment. All three of these improvements would have to occur for the patient to achieve a 4-unit improvement in SGRQ score. At an individual patient level, this seems to be a quite a high hurdle. One widely quoted definition of MCID has stood the test of time: “The smallest difference in score which patients perceive as beneficial and would mandate, in the absence of troublesome side effects and excessive cost, a change in the patient’s management” (20). Using this humanistic definition, any one of the three improvements described in the scenario above would be clinically significant if the patient thought that it was worthwhile.

## **USING SGRQ MCID ESTIMATES**

All MCID estimates are made in populations of patients and have both sampling and measurement error, whatever the variable being measured. For this reason, they should be used as indicative values than as absolute thresholds. For example, it would not be correct to conclude that a mean change in SGRQ change of 4.0 units was clinically significant, whereas a change of 3.95 units was not. This poses a serious problem, since decisions have to be made as to whether a treatment effect measured in a clinical trial is clinically significant. One solution is to ignore the mean result and carry out a responder analysis to identify the proportion of patients who improve by more than the MCID. Such analyses have been shown to be relatively independent of the precise threshold chosen with the Chronic Respiratory Questionnaire (21) and the SGRQ (11). This approach is attractive, but it still requires a value judgment as to what constitutes a clinically significant proportion of patients who benefit. An alternative methodology has been proposed (11). It employs an approach analogous to tests for non-inferiority in equivalence studies and uses the mean change in score together with its confidence interval (Figure 4). Using this method, in a trial where the mean change is greater than 4 units, the treatment would be judged “equivalent to a clinically significant effect.” In a trial which the treatment effect was statistically significant, and the upper 95% confidence limit included the MCID, the treatment would



be judged “not significantly inferior to a clinically significant effect,” even though the mean effect lay below the MCID. This approach does not overcome the fact that the MCID is not an error-free estimate, but it does place the results on a more probabilistic footing than drawing conclusions about efficacy merely on the relative size of the mean treatment effect and the MCID.

## SUMMARY

All estimates of clinical significance contain sample and measurement error and require value judgments, if not about the threshold itself, then about the anchor used to estimate the threshold. Even the apparently judgment-free distribution-based methods require choices on the part of the developer. Under these circumstances, greater weight should be placed upon the overall body of evidence for an MCID, rather than one single estimate. In terms of the SGRQ, the estimate appears to be consistently around 4 units regardless of assessment method, apart from those based upon distributions. Furthermore, it appears plausible when compared with other markers of COPD severity. Treatments that produce an improvement of the order of 4 units have found wide acceptance once in use, so it seems reasonable to expect any new treatment proposed for COPD to produce an advantage over placebo that is not significantly inferior to a 4-unit difference.

## REFERENCES

1. Jones PW, Bosh TK. Changes in quality of life in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155:1283–1289.
2. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San Pedro G, ZuWallack RL, Menjunge SS, Serby CW, Witek T. A long-term evaluation of once daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19:209–216.
3. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S,

- Korducki L, Cornelissen PJ, Dutch/Belgian Tiotropium Study G. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19(2):209–216.
4. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, Peterson S, Olsson H. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21:74–81.
5. Calverley PMA, Pauwels R, Vestbo J, Jones PW, Pride N, Gulsvick A. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2003; 361:449.
6. Calverley PMA, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22:912–919.
7. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, Turner-Lawlor PJ, Payne N, Newcombe RG, Ionescu AA, Thomas J, Tunbridge J. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355(9201):362–368.
8. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Cost effectiveness of lung-volume-reduction surgery for patients with severe emphysema. *NEJM* 2003; 348:2092–2102.
9. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56:880–887.
10. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure for chronic airflow limitation—the St George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1321–1327.
11. Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant changes in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J* 2002; 19:398–404.
12. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991; 85(suppl B):25–31.
13. Osman LM, Godden DJ, Friend JAR, Legge JS, Douglas JG. Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52:67–71.
14. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54(7):581–586.
15. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, Félez M, Khalaf A, Marrades RM, Monsó E, Serra-Batiles J, Antó JM. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:680–685.
16. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:544–549.
17. Schünemann HJ, Griffith L, Jaeschke R, Goldstein RS, Stubbings D, Guyatt GH. Evaluation of the minimum important difference for the feeling thermometer and the St George's Respiratory Questionnaire in patients with chronic airflow limitation. *J Clin Epidemiol* 2003; 56:1170–1176.
18. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* 2003; 41:582–592.
19. Dahl R, Greefhorst LAPM, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, Till D, Della Cioppa G. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 778–784.
20. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989; 10:407–415.
21. Norman GR, Sridhar FG, Guyatt GH, Walter SD. Relation of distribution- and anchor-based approaches in interpretation of changes in health-related quality of life. *Med Care* 2001; 39:1039–1047.



# Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis

Samantha S C Kon, Jane L Canavan, Sarah E Jones, Claire M Nolan, Amy L Clark, Mandy J Dickson, Brigitte M Haselden, Michael I Polkey, William D-C Man

## Summary

**Background** The COPD Assessment Test (CAT) is responsive to change in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, the minimum clinically important difference (MCID) has not been established. We aimed to identify the MCID for the CAT using anchor-based and distribution-based methods.

**Methods** We did three studies at two centres in London (UK) between April 1, 2010, and Dec 31, 2012. Study 1 assessed CAT score before and after 8 weeks of outpatient pulmonary rehabilitation in patients with COPD who were able to walk 5 m, and had no contraindication to exercise. Study 2 assessed change in CAT score at discharge and after 3 months in patients admitted to hospital for more than 24 h for acute exacerbation of COPD. Study 3 assessed change in CAT score at baseline and at 12 months in stable outpatients with COPD. We focused on identifying the minimum clinically important improvement in CAT score. The St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) were measured concurrently as anchors. We used receiver operating characteristic curves, linear regression, and distribution-based methods (half SD, SE of measurement) to estimate the MCID for the CAT; we included only patients with paired CAT scores in the analysis.

**Findings** In Study 1, 565 of 675 (84%) patients had paired CAT scores. The mean change in CAT score with pulmonary rehabilitation was  $-2.5$  (95% CI  $-3.0$  to  $-1.9$ ), which correlated significantly with change in SGRQ score ( $r=0.32$ ;  $p<0.0001$ ) and CRQ score ( $r=-0.46$ ;  $p<0.0001$ ). In Study 2, of 200 patients recruited, 147 (74%) had paired CAT scores. Mean change in CAT score from hospital discharge to 3 months after discharge was  $-3.0$  (95% CI  $-4.4$  to  $-1.6$ ), which correlated with change in SGRQ score ( $r=0.47$ ;  $p<0.0001$ ). In Study 3, of 200 patients recruited, 164 (82%) had paired CAT scores. Although no significant change in CAT score was identified after 12 months (mean  $0.6$ , 95% CI  $-0.4$  to  $1.5$ ), change in CAT score correlated significantly with change in SGRQ score ( $r=0.36$ ;  $p<0.0001$ ). Linear regression estimated the minimum clinically important improvement for the CAT to range between  $-1.2$  and  $-2.8$  with receiver operating characteristic curves consistently identifying  $-2$  as the MCID. Distribution-based estimates for the MCID ranged from  $-3.3$  to  $-3.8$ .

**Interpretation** The most reliable estimate of the minimum important difference of the CAT is 2 points. This estimate could be useful in the clinical interpretation of CAT data, particularly in response to intervention studies.

**Funding** Medical Research Council and UK National Institute of Health Research.

## Introduction

The COPD Assessment Test (CAT) is a simple, eight item, health status instrument for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which is highly practical,<sup>1</sup> has good psychometric properties, and has been shown to be responsive to pulmonary rehabilitation and recovery from exacerbation.<sup>2-8</sup> A decrease in CAT score represents an improvement in health status, whereas an increase in CAT score represents a worsening in health status. The CAT has been incorporated into the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) combined assessment of COPD as a means of establishing a symptomatic threshold to guide initiation of regular pharmacological treatment.<sup>9</sup> Because it takes only 2–3 min to complete, the CAT has practical advantages over longer-established health status questionnaires such as the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and the Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ).

The minimum clinically important difference (MCID) is the smallest change in score that patients perceive as beneficial or detrimental, and is useful to aid the clinical interpretation of health status data, particularly in response to intervention. By contrast with other health status questionnaires commonly used in COPD such as the SGRQ and CRQ,<sup>10-12</sup> to our knowledge the MCID of the CAT has not been described.

We aimed to estimate the MCID for the CAT using a range of anchor-based and distribution-based methods in three different clinical scenarios: response to pulmonary rehabilitation, recovery after admission to hospital for acute exacerbation of COPD, and longitudinal change with time. We postulated that the CAT score would improve with pulmonary rehabilitation and recovery from admission to hospital (ie, a decrease in CAT score), but worsen with time in stable patients (ie, an increase in CAT score), and that

*Lancet Respir Med* 2014;

2: 195–203

Published Online

February 4, 2014

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70001-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70001-3)

S2213-2600(14)70001-3

See [Comment](#) page 167

**NIHR Respiratory Biomedical**

**Research Unit** (S S C Kon MBBS,

J L Canavan PhD, S E Jones MSc,

C M Nolan BSc,

Prof M I Polkey PhD,

W D-C Man PhD), and **Harefield**

**Pulmonary Rehabilitation Unit**

(C M Nolan, A L Clark BSc,

W D-C Man), **Royal Brompton &**

**Harefield NHS Foundation**

**Trust, London, UK; Imperial**

**College, London, UK** (S S C Kon,

J L Canavan, S E Jones, C M Nolan,

Prof M I Polkey, W D-C Man);

and **The Hillingdon Hospital**

**NHS Foundation Trust,**

**Uxbridge, UK** (M J Dickson RGN,

B M Haselden PhD)

Correspondence to:

Dr Samantha S C Kon,

Department of Respiratory

Medicine, Harefield Hospital,

Harefield UB9 6JH, UK

[s.kon@rbht.nhs.uk](mailto:s.kon@rbht.nhs.uk)



change in CAT score would correlate significantly with change in other well-established COPD health status questionnaires.

	Baseline	Change after pulmonary rehabilitation	p value
Mean age (years [SD])	70 (9)	..	..
Sex			
Men	327 (58%)	..	..
Women	238 (42%)	..	..
Mean BMI (kg/m <sup>2</sup> [SD])	27.6 (6.0)	..	..
FEV <sub>1</sub> (% predicted)	47.6 (45.9 to 49.3)	..	..
MRC	3.4 (3.3 to 3.5)	..	..
ISW (m)	210 (199 to 222)	53 (47 to 59)	<0.0001
5STS (s)	15.3 (14.6 to 16.0)	-2.4 (-3.9 to -1.9)	<0.0001
4MGS (m s <sup>-1</sup> )	0.90 (0.88 to 0.93)	0.07 (0.06 to 0.08)	<0.0001
SGRQ			
Total	51.0 (49.3 to 52.6)	-5.0 (-6.1 to -3.8)	<0.0001
Symptoms	64.7 (62.7 to 66.6)	-3.8 (-5.4 to -2.3)	<0.0001
Activities	68.8 (66.7 to 70.8)	-3.7 (-5.3 to -2.1)	<0.0001
Impact	36.5 (34.7 to 38.3)	-5.9 (-7.2 to -4.5)	<0.0001
CRQ			
Total	75.9 (74.1 to 77.7)	14.5 (11.1 to 17.9)	<0.0001
Dyspnoea	13.9 (13.4 to 14.5)	4.7 (3.9 to 5.5)	<0.0001
Fatigue	13.4 (13.0 to 13.8)	3.1 (2.5 to 3.7)	<0.0001
Emotion	30.6 (29.9 to 31.4)	4.2 (3.2 to 5.3)	<0.0001
Mastery	18.0 (17.5 to 18.4)	2.7 (2.1 to 3.4)	<0.0001
CAT	21.4 (20.8 to 22.0)	-2.5 (-3.0 to -1.9)	<0.0001

Data are mean (95% CI) or n (%) unless otherwise specified. BMI=body-mass index. FEV<sub>1</sub>=forced expiratory volume in 1 s. MRC=Medical Research Council dyspnoea score. ISW=incremental shuttle walk. 5STS=five-repetition sit-to-stand. 4MGS=4 m gait speed. SGRQ=St George's Respiratory Questionnaire. CRQ=Chronic Respiratory Questionnaire. CAT=COPD Assessment Test.

**Table 1: Baseline characteristics and response to pulmonary rehabilitation (Study 1; n=565)**

	Slope (SE)	y intercept (SE)	r	p value
Change in SGRQ				
Total	0.18 (0.03)	-1.53 (0.35)	0.32	<0.0001
Symptoms	0.06 (0.02)	-2.21 (0.34)	0.14	0.0064
Activities	0.10 (0.02)	-2.07 (0.33)	0.25	<0.0001
Impact	0.13 (0.02)	-1.65 (0.35)	0.29	<0.0001
Change in CRQ				
Total	-0.15 (0.01)	-0.29 (0.30)	-0.46	<0.0001
Dyspnoea	-0.34 (0.04)	-0.90 (0.30)	-0.36	<0.0001
Fatigue	-0.46 (0.05)	-1.03 (0.30)	-0.36	<0.0001
Emotion	-0.29 (0.03)	-1.26 (0.28)	-0.37	<0.0001
Mastery	-0.40 (0.05)	-1.39 (0.28)	-0.33	<0.0001
Change in ISW	-0.01 (0.00)	-1.69 (0.35)	-0.14	0.0008
Change in 4MGS	-6.69 (2.17)	-2.03 (0.35)	-0.17	0.0022
Change in 5STS	0.03 (0.03)	-2.39 (0.33)	0.06	0.40

SGRQ=St George's Respiratory Questionnaire. CRQ=Chronic Respiratory Questionnaire. ISW=incremental shuttle walk. 4MGS=4 m gait speed. 5STS=five-repetition sit-to-stand.

**Table 2: Change in COPD Assessment Test score with pulmonary rehabilitation compared with external anchors (Study 1; n=565)**

## Methods

### Participants

In Study 1, we recruited stable patients with COPD from the Harefield Pulmonary Rehabilitation Unit (Harefield Hospital, London, UK). Inclusion criteria included a diagnosis of COPD, ability to walk 5 m, and no contraindication to exercise.<sup>13</sup> For Study 2, we recruited patients who had an acute exacerbation of COPD diagnosed by a physician and an admission longer than 24 h to acute wards at Hillingdon Hospital (London, UK). In Study 3, we recruited stable patients with COPD from outpatient clinics at Harefield Hospital; patients were deemed stable if they had not had an exacerbation in the 4 weeks before the baseline measurement. Patients were not excluded from Study 3 if they had an exacerbation during the 12 month follow-up period. Age 35 years or older was an inclusion criterion for all studies. Patients unable to read or understand English were excluded from all studies. All participants gave written informed consent and all studies received local ethics committee approval.

### Procedures

Study 1 assessed response of the CAT to pulmonary rehabilitation. We measured the CAT, SGRQ, and CRQ before and after an 8 week outpatient pulmonary rehabilitation programme, consisting of twice weekly supervised exercise and education sessions.<sup>6,12,14</sup> We measured the incremental shuttle walk, five-repetition sit-to-stand, and 4 m gait speed to assess change in physical performance.<sup>15-17</sup> Patients were kept masked to their performance and were asked to rate their change in health status after pulmonary rehabilitation using an adapted five point Global Rating of Change Questionnaire (GRCQ).<sup>18</sup> Patients were asked to classify how they felt after pulmonary rehabilitation according to five responses: "1: much better"; "2: a little better"; "3: no change"; "4: a little worse" and "5: much worse". Data from 255 of the 565 patients in Study 1 have been used as a comparator group in a previous study.<sup>19</sup>

Study 2 assessed change in CAT score after admission to hospital for acute exacerbation of COPD. Forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>), CAT, SGRQ, and 4 m gait speed were measured on the day of hospital discharge and about 3 months later.

Study 3 assessed longitudinal change in CAT score with time. Patients with COPD attending outpatient respiratory clinics were asked to complete FEV<sub>1</sub>, incremental shuttle walk, 4 m gait speed, CAT, and SGRQ, and again at 12 months.

### Statistical analysis

Study 1 was a pragmatic observational study in which we aimed to prospectively recruit a minimum of 500 patients with paired CAT measurements. We anticipated 25% dropout on the basis of our experience with the pulmonary rehabilitation programme and therefore

recruited 675 patients. For studies 2 and 3, 124 paired measurements were required to detect a correlation coefficient above 0.3 between change in CAT and change in anchor with 80% power at the 0.01 significance level. We anticipated a minimum dropout of 30% on the basis of data from other longitudinal cohorts, therefore we recruited 200 patients in each study.

We did data analyses and graphical presentations using SPSS (version 21) and Prism (version 5). When estimating MCID in change in CAT score, only data from participants who completed paired CAT measurements were included for analysis. We used the paired *t* test to compare paired measurements. We used Pearson's correlation (in which the null hypothesis was defined as no correlation) and linear regression to compare change in CAT score with other outcome measurements.

#### Estimation of MCID

For anchor-based estimation of MCID, predefined criteria for establishing the validity of external anchors were: a significant correlation between change in CAT score and change in anchor, and a correlation coefficient of more than 0.3 as previously recommended.<sup>20</sup> In Study 1, change in CAT score with pulmonary rehabilitation was anchored against change in SGRQ total score, CRQ total score, and CRQ domain scores. For the GRCQ, we calculated the mean (95% CI) change in CAT score with pulmonary rehabilitation in those reporting feeling "a little better". We did not include those reporting feeling "much better" because we believed that including these patients might lead to an overestimation of the MCID. In studies 2 and 3, change in CAT score was anchored against change in SGRQ.

In studies 1 and 2, the focus was to establish the minimum clinically important improvement because of the small numbers of patients reporting significant worsening of health status. For MCID at the individual patient level, we used receiver operating characteristic curves. The change in CAT score cutoff that best discriminated between patients who improved their health status by the established MCID in the SGRQ total score (-4 point change) or CRQ total score (+10 point change) was defined as the MCID, with equal weighting given to sensitivity and specificity.<sup>10,12</sup> For MCID at the population level, we used linear regression analysis to estimate change in CAT score corresponding to the minimum clinically important improvement for the SGRQ and CRQ total scores, and CRQ domain scores (+2.5 dyspnoea, +2.0 fatigue, +3.5 emotion, +2.0 mastery).<sup>10</sup> In Study 3, because there were much the same numbers of patients showing improvement and worsening of health status, we applied receiver operating characteristic curves and linear regression to investigate both minimum clinically important improvement and deterioration.

For distribution-based methods, we calculated half the SD (0.5 SD)<sup>21</sup> and the SE of measurement (SEM),<sup>22</sup> given by the equation:  $SEM = SD \times \sqrt{1 - [\text{test-retest reliability}]}$ .

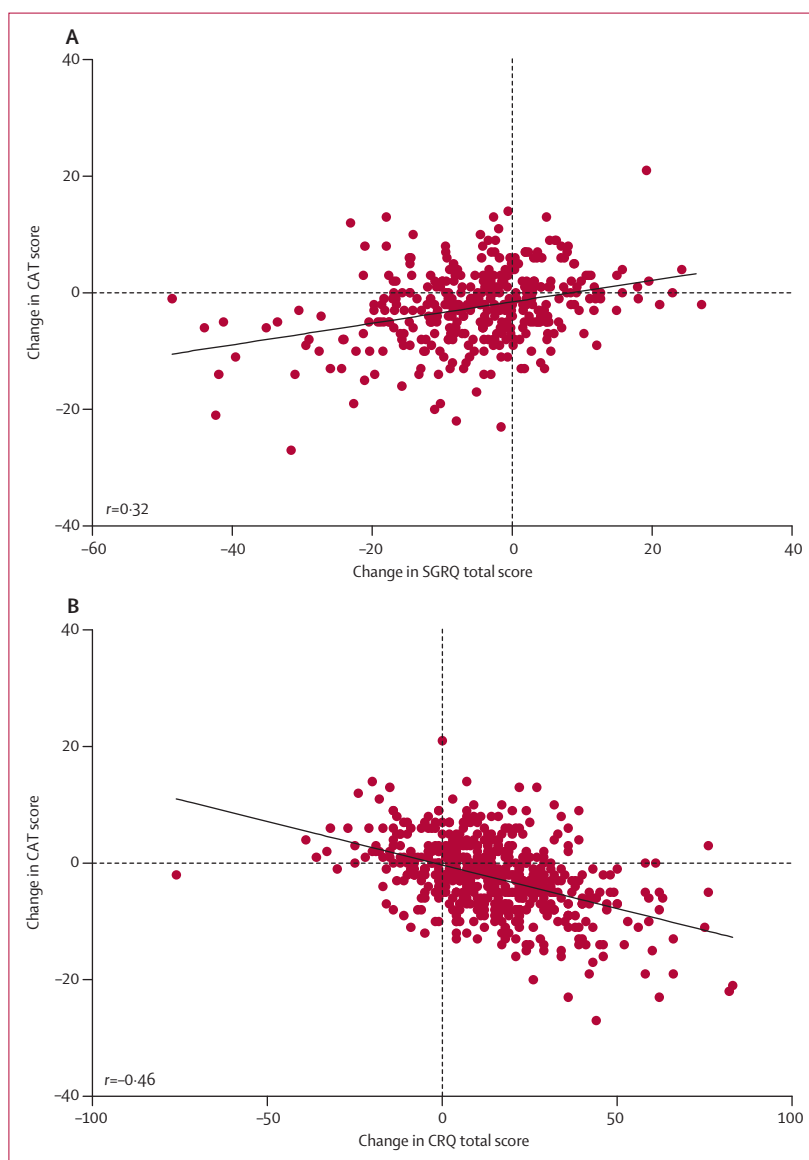
On the basis of previous data, we assumed the test-retest reliability of the CAT to be 0.8.<sup>24</sup>

#### Role of the funding source

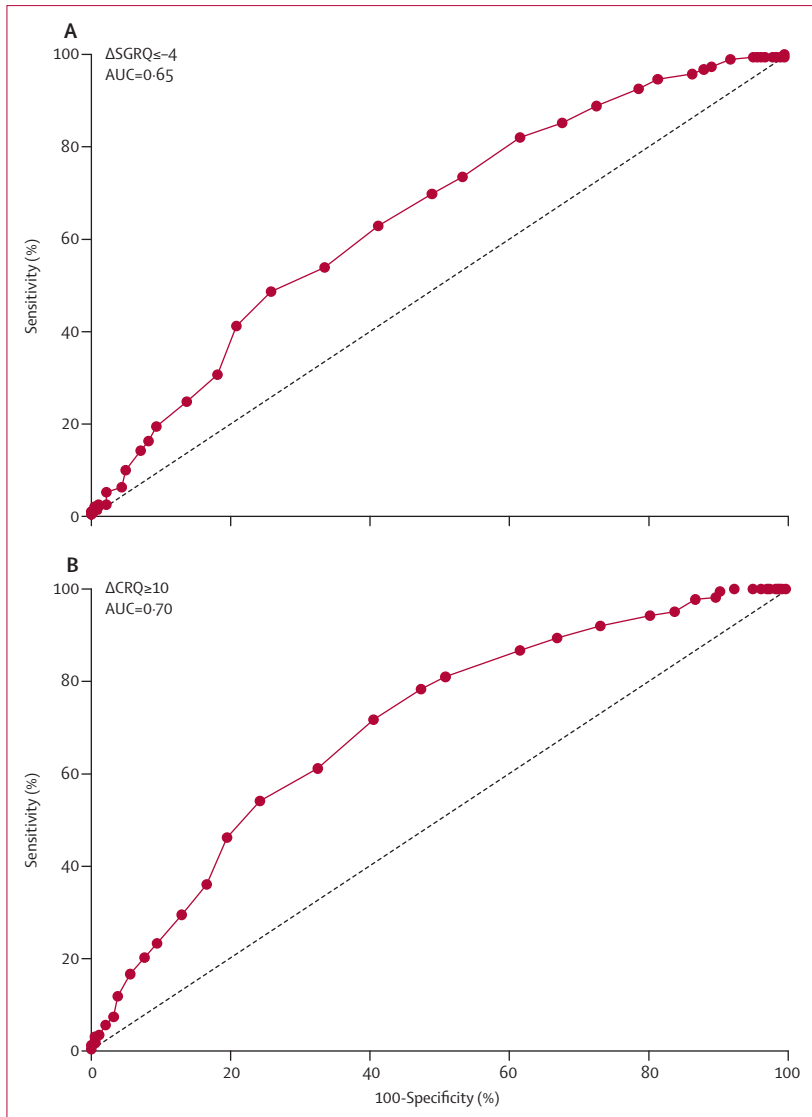
The sponsors of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. All authors had full access to all the data in the study. WD-CM made the final decision to submit for publication.

#### Results

Study 1 took place between April 1, 2010, and Dec 31, 2012. Of 675 patients with COPD referred for pulmonary rehabilitation, 565 (84%) completed pulmonary



**Figure 1:** Association between change in CAT score and change in (A) SGRQ score and (B) CRQ score with pulmonary rehabilitation (Study 1)  
CAT=COPD Assessment Test. SGRQ=St George's Respiratory Questionnaire. CRQ=Chronic Respiratory Questionnaire.



**Figure 2:** Receiver operator characteristic curves using a change in COPD Assessment Test score of -2 to best predict achievement of minimum clinically important improvement in (A) SGRQ score and (B) CRQ score (Study 1)

ΔSGRQ=change in St George's Respiratory Questionnaire score. ΔCRQ=change in Chronic Respiratory Questionnaire score. AUC=area under the curve C statistic.

rehabilitation and had paired CAT results. The reasons for non-completion were exacerbation or admission to hospital (46 patients, 7%), poor adherence to pulmonary rehabilitation (29, 4%), work reasons (11, 2%), family illness (ten, 1%), holiday (seven, 1%), declined end of course assessment (four, 1%), and death (three, <1%). Baseline characteristics of the non-completers are shown in the appendix; patients who did not complete pulmonary rehabilitation had significantly worse baseline health status as determined by their SGRQ Impact and CRQ total scores. Table 1 shows the baseline characteristics of the completers, and the changes in health status and physical performance with pulmonary

See [Online](#) for appendix

	At hospital discharge	Change at 90 days	p value
Mean age (years [SD])	71 (11)	..	..
Sex			
Men	88 (60%)	..	..
Women	59 (40%)	..	..
Mean BMI (kg/m <sup>2</sup> [SD])	27.1 (5.2)	..	..
FEV <sub>1</sub> (% predicted)	42 (39 to 46)	5.7 (1.7 to 9.8)	0.19
MRC	3.9 (3.7 to 4.1)	-0.6 (-0.8 to -0.4)	<0.0001
SGRQ			
Total	57.1 (54.6 to 59.6)	-6.8 (-8.8 to -4.9)	<0.0001
Symptoms	67.3 (64.2 to 70.3)	-0.3 (-2.9 to 2.3)	0.84
Activities	74.3 (70.9 to 77.7)	-6.0 (-8.8 to -3.1)	<0.0001
Impact	44.1 (41.4 to 46.8)	-9.5 (-11.8 to -7.2)	<0.0001
4MGS (m s <sup>-1</sup> )	0.66 (0.62 to 0.70)	0.22 (0.18 to 0.26)	<0.0001
CAT	23.5 (22.3 to 24.8)	-3.0 (-4.4 to -1.6)	<0.0001

Data are mean (95% CI) or n (%). BMI=body-mass index. FEV<sub>1</sub>=Forced expiratory volume in 1 s. MRC=Medical Research Council dyspnoea score. SGRQ=St George's Respiratory Questionnaire. 4MGS=4 m gait speed. CAT=COPD Assessment Test.

**Table 3:** Baseline characteristics (at hospital discharge) of patients with acute exacerbation of COPD and change over 3 months (Study 2; n=147)

rehabilitation. Mean change in CAT with pulmonary rehabilitation was -2.5 (95% CI -3.0 to -1.9).

Table 2 shows the slope, y intercept, and correlation coefficient between change in CAT score and change in other outcome measures. Only change in SGRQ total and change in CRQ total and CRQ domain scores correlated with change in CAT score with a correlation coefficient greater than 0.3 (figure 1). Figure 2 shows the receiver operating characteristic curves for change in CAT in identifying patients who improved their SGRQ and CRQ total scores by more than the established MCID. Both curves were consistent in identifying -2 as the best discriminating CAT change cutoff with an area under the curve C statistic of 0.65 for SGRQ and 0.70 for CRQ. The appendix shows the sensitivity and specificity for alternative estimates of the minimum clinically important improvement in CAT score.

With linear regression, by use of a change in CRQ total score of +10 as the cutoff for minimum clinically important improvement, the estimated minimum clinically important improvement in CAT score was -1.8 (95% CI -2.6 to -1.0). By use of the established MCID for the CRQ domains as cutoffs, the estimates for minimum clinically important improvement in CAT score were -1.7 (95% CI -2.5 to -1.0) for dyspnoea, -2.0 (-2.7 to -1.2) for fatigue, -2.3 (-3.0 to -1.5) for emotion, and -2.2 (-2.9 to -1.5) for mastery. With SGRQ total change of -4 as the cutoff, the estimated minimum clinically important improvement for CAT score was -2.3 (95% CI -2.7 to -1.8). There were few patients reporting significant worsening in health status

(figure 1); comparison of the slopes of CAT score against CRQ and SGRQ scores in patients who improved and those who deteriorated showed no significant difference (ANCOVA  $p=0.67$  and  $p=0.99$ , respectively).

With the GRCQ, 299 of 565 (53%) patients reported feeling much better, 209 (37%) patients reported feeling a little better, 40 (7%) patients reported no change, and 17 (3%) patients reported feeling a little or much worse. The mean change in CAT score in those reporting feeling “a little better” after pulmonary rehabilitation was  $-1.6$  (95% CI  $-2.6$  to  $-0.8$ ). For those feeling “much better”, the mean change in CAT score was  $-3.2$  (95% CI  $-4.0$  to  $-2.5$ ).

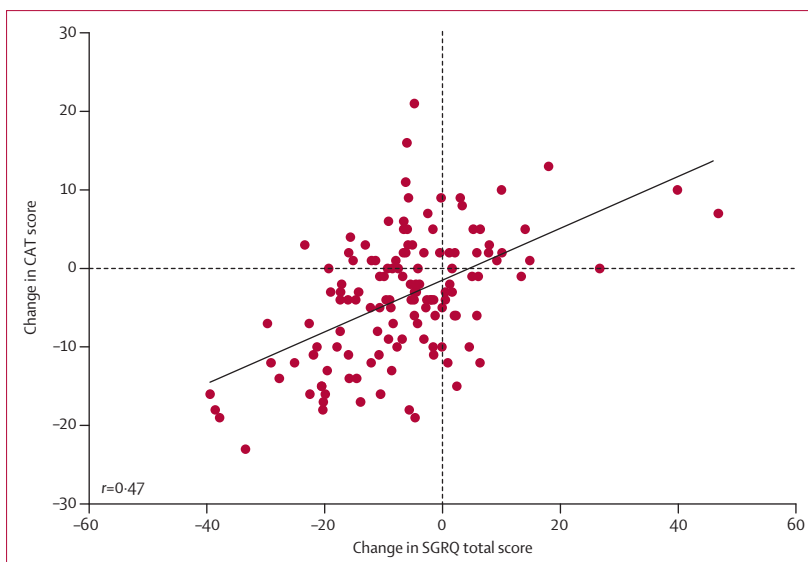
With distribution-based methods, the estimate for significant improvement in CAT score using 0.5 SD was  $-3.8$  and using SEM was  $-3.3$ .

Study 2 took place between Nov 16, 2011, and Dec 31, 2012. Of 200 patients with acute exacerbations of COPD recruited, 147 (74%) had paired CAT measurements. Reasons for dropout were death (14 patients, 7%), declined attendance (26, 13%), acutely unwell in hospital (ten, 5%), and moved out of area (three, 2%). The mean duration between baseline (discharge from hospital) and follow-up measurement was 90.2 days (SD 7.7; range 79–102). The appendix shows baseline characteristics of patients who did not attend follow-up; baseline characteristics of those who attended follow-up and those who did not attend did not differ. Table 3 shows clinical characteristics of this group and the change in outcomes after hospital discharge. Mean CAT score at hospital discharge (23.5 [95% CI 22.3–24.8]) was significantly higher than baseline CAT score in patients referred for pulmonary rehabilitation in Study 1 (21.4 [20.8 to 22.0]) and stable outpatients in Study 3 (20.1 [19.1 to 21.2]; ANOVA  $p=0.0002$ ).

Mean change in CAT score from hospital discharge to 3 months after discharge was  $-3.0$  (95% CI  $-4.4$  to  $-1.6$ ). Change in CAT score correlated significantly with change in SGRQ ( $r=0.47$ ;  $p<0.0001$ ; figure 3) and change in FEV<sub>1</sub> ( $r=-0.26$ ;  $p=0.0021$ ), but not change in 4 m gait speed ( $r=-0.10$ ;  $p=0.24$ ). By use of receiver operating characteristic curves, a  $-2$  change in CAT score best discriminated patients who improved by the MCID or more in SGRQ ( $n=84$ ) with an area under the curve C statistic of 0.66. Sensitivity and specificity data for alternative estimates are in the appendix. Linear regression analysis, using an SGRQ change of  $-4$  as the cutoff, estimated the minimum clinically important improvement of the CAT as  $-2.8$  (95% CI  $-3.7$  to  $-1.9$ ). The slopes of CAT against SGRQ in patients who improved and in those who deteriorated were not significantly different (ANCOVA  $p=0.21$ ).

With distribution-based methods, the estimate for significant improvement in CAT score using 0.5 SD was  $-3.7$  and using SEM was  $-3.3$ .

Study 3 recruited between Jan 1, 2012, and Aug 31, 2012. Of 200 stable patients recruited, 164 (82%) returned for measurements 12 months later. Reasons for dropout



**Figure 3:** Association between CAT score and change in SGRQ score at hospital discharge for acute exacerbation of COPD to 90 days after discharge (Study 2)

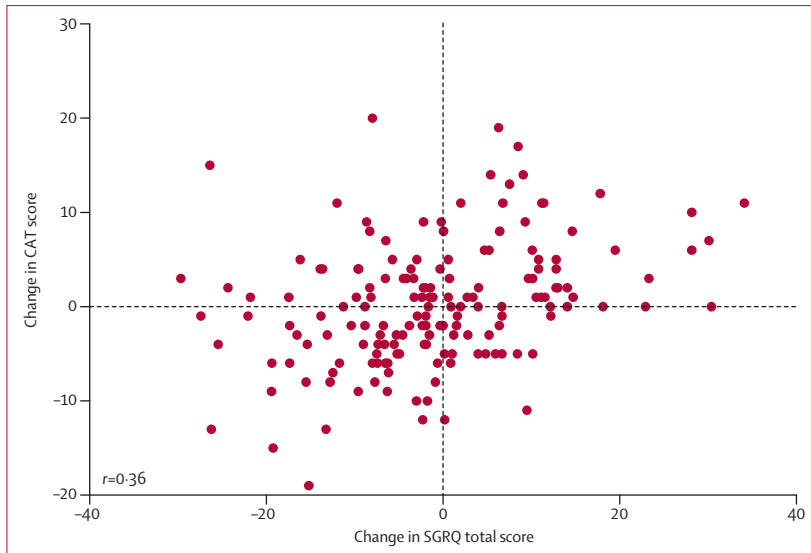
CAT=COPD Assessment Test. SGRQ=St George's Respiratory Questionnaire.

	Baseline	Change over 12 months	p value
Mean age (years [SD])	70 (8)	..	..
FEV <sub>1</sub> (% predicted)	47.6 (44.4 to 50.8)	-1.7 (-6.9 to 3.4)	0.51
MRC	3.1 (3.0 to 3.3)	0.1 (-0.1 to 0.2)	0.35
ISW (m)	227 (208 to 247)	-15 (-43 to 12)	0.28
4MGS (m s <sup>-1</sup> )	0.92 (0.89 to 0.95)	-0.04 (-0.06 to -0.02)	<0.0001
SGRQ			
Total	50.6 (48.0 to 53.1)	-0.3 (-4.4 to 3.9)	0.91
Symptoms	63.9 (60.9 to 67.0)	-2.5 (-7.4 to 2.4)	0.32
Activities	68.7 (65.4 to 72.0)	1.3 (-3.8 to 6.3)	0.62
Impact	35.9 (33.1 to 38.7)	0.0 (-4.3 to 4.3)	0.99
CAT	20.1 (19.1 to 21.2)	0.6 (-0.4 to 1.5)	0.25

Data are mean (95% CI) unless otherwise specified. FEV<sub>1</sub>=forced expiratory volume in 1 s. MRC=Medical Research Council dyspnoea score. ISW=incremental shuttle walk. SGRQ=St George's Respiratory Questionnaire. 4MGS=4 m gait speed. CAT=COPD Assessment Test.

**Table 4:** Baseline characteristics in patients with stable COPD and change over 12 months (Study 3; n=164)

included: death (six patients, 3%), current admission to hospital for exacerbation (seven, 4%), current admission to hospital for another reason (four, 2%), declined (ten, 5%), unable to contact (six, 3%), and moved out of area (three, 2%). The mean duration between baseline and follow-up measurement was 364.6 days (SD 20.7, range 332–401 days). The appendix shows baseline characteristics of patients who did not attend follow-up; patients who did not attend follow-up were younger and had better CAT scores than those who attended follow-up. Table 4 shows clinical characteristics of this cohort and change in FEV<sub>1</sub>, incremental shuttle walk, 4 m gait speed, CAT, and SGRQ with time. There was no significant change in CAT over time, but change in CAT correlated significantly with change in SGRQ ( $r=0.36$ ;  $p<0.0001$ ; figure 4),



**Figure 4:** Association between change in CAT score and change in SGRQ score over 12 months in stable patients with COPD (Study 3)  
 CAT=COPD Assessment Test. SGRQ=St George’s Respiratory Questionnaire.

incremental shuttle walk ( $r=-0.25$ ;  $p=0.0005$ ), and 4 m gait speed ( $r=-0.18$ ;  $p=0.0142$ ). For those who improved their SGRQ ( $n=64$ ), the receiver operating characteristic curve showed that a  $-1$  point change in CAT score was the best discriminant with an area under the curve  $C$  statistic of  $0.66$ , and that a  $+1$  point change in CAT score best identified those who had a clinically significant worsening in health status as measured by the SGRQ ( $n=51$ ) with an area under the curve  $C$  statistic of  $0.69$ . With SGRQ change of  $-4$  as an anchor, linear regression analysis estimated the minimum important improvement in CAT score as  $-1.2$  (95% CI  $-2.5$  to  $-0.0$ ). The slopes of CAT score against SGRQ score in patients who improved and those who deteriorated were not significantly different (ANCOVA  $p=0.20$ ).

With distribution-based methods, the estimate for significant improvement in the CAT score using  $0.5$  SD was  $3.8$  and using SEM was  $3.4$ . Table 5 summarises all estimates for the MCID for the CAT.

### Discussion

Our studies show that the CAT is responsive to change after pulmonary rehabilitation and recovery from hospital admission for acute exacerbation of COPD, and that change in CAT correlates significantly with change in other health status measures and physical performance measures. Furthermore, as far as we are aware, these studies are the first to prospectively and purposively estimate the MCID for the CAT. With anchors measuring similar constructs in different cohorts, the estimates for the minimum important improvement in CAT score ranged from  $-1.2$  to  $-2.8$  with  $-2$  being the most consistent estimate from sensitivity and specificity analyses.

	Anchor or method	MCID
<b>Study 1: Pulmonary rehabilitation</b>		
ROC	SGRQ	-2
ROC	CRQ	-2
Linear regression	SGRQ	-2.3
Linear regression	CRQ	-1.8
Linear regression	CRQ-D	-1.7
Linear regression	CRQ-F	-2.0
Linear regression	CRQ-E	-2.3
Linear regression	CRQ-M	-2.2
Linear regression	GRCQ*	-1.6
Distribution	0.5 SD	-3.8
Distribution	SEM	-3.3
<b>Study 2: At discharge from hospital</b>		
ROC	SGRQ	-2
Linear regression	SGRQ	-2.8
Distribution	0.5 SD	-3.7
Distribution	SEM	-3.3
<b>Study 3: Longitudinal</b>		
ROC	SGRQ	-1
Linear regression	SGRQ	-1.2
Distribution	0.5 SD	-3.8
Distribution	SEM	-3.4

MCID=minimum clinically important difference. ROC=receiver operating characteristic curves. SGRQ=St George’s Respiratory Questionnaire. CRQ=Chronic Respiratory Questionnaire total score. CRQ-D=dyspnoea domain. CRQ-F=fatigue domain. CRQ-E=emotion domain. CRQ-M=mastery domain. GRCQ=Global Rating of Change Questionnaire. 0.5 SD=half SD. SEM=SE of measurement. \*In patients feeling “a little better”.

**Table 5: Anchor-based and distribution-based estimates of the MCID of the CAT in the three studies**

Health status is recommended as an essential outcome measure by pulmonary rehabilitation guidelines.<sup>23</sup> As far as we are aware, Study 1 was the largest study so far to use the CAT during pulmonary rehabilitation (panel). We showed longitudinal validity of the CAT by identifying significant correlations between change in CAT and change in SGRQ, CRQ, and physical performance measures. We recorded a mean change in CAT score of  $-2.5$  with an 8 week outpatient pulmonary rehabilitation programme, in line with previous studies from the UK and the USA and Canada.<sup>37</sup> The CAT has also been studied in an unselected chronic respiratory disease population undergoing pulmonary rehabilitation, with 110 non-COPD patients showing a mean CAT change of  $-2.1$ , much the same as the mean change measured in patients with COPD.<sup>19</sup>

Several studies have used the CAT as a measure of health status during hospital and community-based treatment of acute exacerbations of COPD, showing changes in CAT ranging from  $-1.4$  to  $-9.9$ .<sup>4,5</sup> Study 2 focused exclusively on recovery of the CAT score after admission to hospital, with the baseline CAT measured on the day of hospital discharge. The recorded mean

change in CAT was  $-3.0$ , and this outcome correlated significantly with change in SGRQ ( $r=0.47$ ). This finding could have implications when designing clinical intervention trials in the period after admission to hospital, particularly with regard to sample size calculation.

Until now, there have been few data regarding longitudinal change in CAT with time. In the original description of the CAT, test-retest reproducibility over 7 days was good (intraclass correlation coefficient  $0.8$ ), while in stable patients over 4 weeks, the CAT showed a test-retest intraclass correlation coefficient of  $0.83$ .<sup>2,4</sup> Over a 6 month period, Dodd and colleagues<sup>6</sup> showed an increase in CAT from  $19.2$  to  $20.7$ , although importantly, baseline measurements were recorded immediately after completion of a pulmonary rehabilitation programme. We recorded paired measurements 12 months apart. Our prespecified hypothesis that health status would deteriorate significantly over 12 months (ie, increase in CAT score) was not supported by our data, although deteriorating health status, including death, was a reason for loss to follow-up. Although the 12 month recall rate was good (higher than  $80\%$ ), there was likely to be an element of selection bias in that paired CAT scores were not obtained in those who had died or were receiving inpatient treatment at the recall timepoint. Nevertheless, it was reassuring to show that change in the CAT correlated significantly with change in SGRQ and physical performance measures over 12 months.

The determination of the MCID remains controversial with no firm consensus, but is important in the validation of clinical instruments and the assessment of clinical studies. Two main approaches are generally used: anchor and distribution-based methods. Anchor-based methods rely on comparison of the change in outcome of interest with another outcome measure of change, known as the anchor or external criterion. However, this comparison is only relevant if there is an established association between the outcome of interest and the anchor. No consensus exists regarding the threshold strength of the association: some investigators have suggested an arbitrary minimum correlation coefficient of greater than  $0.50$ , although others have suggested  $0.30$ .<sup>11,20</sup> Although cross-sectional studies have shown strong correlations of the CAT and SGRQ, with four units on the SGRQ corresponding to  $1.6$  on the CAT, this association might differ when assessing change in these instruments.<sup>26</sup> The MCID is most useful for clinicians or researchers in the “change” setting, and therefore we made great efforts to assess change in CAT in three independent cohorts, including longitudinal follow-up. The candidate anchors with strongest correlations were COPD-specific health status questionnaires (CRQ and SGRQ), presumably because these instruments measure similar constructs to the CAT, with correlation coefficients ranging from  $0.32$  to  $0.47$ . Previous guidance has recommended the use of several approaches and

triangulation of methods.<sup>20</sup> We used several anchors, adopted different methods of anchor-based estimations (linear regression analysis, sensitivity and specificity analysis using receiver operating characteristic curves), and presented change in CAT in three different clinical scenarios to provide clinical context.

The estimates of the MCID of the CAT were consistent across different cohorts in different scenarios over different timeframes (table 5), providing some degree of corroboration and credibility, although the correlations with the external anchors were only moderate and caution is needed in the interpretation. At the individual level (the CAT score permits only integers), the ROC analysis and the anchor responses to the GRCQ estimated the MCID to be  $-2$ . From the linear regression analysis, the population-level MCID estimates ranged from  $-1.2$  to  $-2.8$ , with the mean of these estimates being  $-2.0$ . Therefore, both the population-level estimate (used to assess group effects of treatments or differences between populations) and the individual patient-level estimate (used for responder analysis) was  $-2$ .

Anchor-based methods to estimate MCID are often preferred to distribution-based approaches because they take into account patient-reported benefit or deterioration. However, there are limitations. As mentioned previously, anchor-derived estimates are only valid if the outcome of interest correlates with the anchor. Any patient-reported outcome recorded before and after a period of time is also subject to recall bias. Anchors are designed to detect change in outcome but rarely take into account costs to the

#### Panel: Research in context

##### Systematic review

We searched PubMed for studies in English focusing on estimates of the minimum clinically important difference (MCID) of the COPD Assessment Test (CAT) from inception, to Oct 21, 2013. We used the terms “MID” or “minimal important difference” or “minimum important difference” or “MCID” or “minimal clinically important difference” and “CAT” or “COPD Assessment Test” or “Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test”. We identified three studies<sup>7,24,25</sup> that provided estimates of the MCID of the CAT, although through retrospective opportunistic post-hoc analyses. These studies looked at improvement in stable populations using only one methodological approach for estimation; the resulting estimates ranged from a  $-1.3$  to  $-3.76$  point change.

##### Interpretation

As far as we are aware, this is the first report to provide prospective data to estimate the MCID of the CAT. Our studies provide 19 separate estimates of the MCID using both distribution-based and anchor-based methods, from three separate clinically relevant cohorts, including stable patients having pulmonary rehabilitation and longitudinal follow-up, and also in those recovering from exacerbation. To our knowledge, Study 1 is the largest study using the CAT in pulmonary rehabilitation. Our findings suggest that a decrease in CAT of 2 points is the most reliable estimate of the MCID at the individual and population level. This estimate will allow clinicians to interpret clinically important change in individual patients, and help researchers with sample size calculations and the interpretation of CAT data in response to intervention studies.

patient, for example side-effects of therapy. Another limitation is that changes in an outcome measure might be associated with baseline level. Potential reasons for this association include so-called floor and ceiling effects. The CAT score ranges from 0 to 40 with a decrease in score showing improvement in health status. At extreme values (eg, a baseline CAT of 0), the instrument cannot detect an improvement in health status. Similarly, if the baseline CAT is 40, there is no room for further worsening in health status. Although we used three independent cohorts of patients with COPD, with varying baseline mean values, these were generally recruited from a secondary care setting. The present studies cannot address whether our estimates of MCID for the CAT hold true in populations at extremes of the health spectrum (for example, community-dwelling asymptomatic patients with COPD, or highly symptomatic patients receiving palliative care).

To provide a comprehensive approach, we also used distribution-based methods to estimate the MCID of the CAT. Distribution-based approaches use statistical methods, and are based on the distribution of the cohort and the reliability of the measure; as such they do not take into account whether the recorded change is important from the patient's perspective. Previous investigators have noted that 0.5 SD and the SEM might approximate the MCID in some patient-reported outcome measures,<sup>21,22</sup> although other measures have also been described including 1.96 SEM and minimum detectable change; depending on which distribution-based approach is used, a range of different estimates of the MCID can be generated which might significantly limit their interpretation.<sup>27</sup> Another specific limitation to the present studies was that the test-retest reliability of the CAT was assumed on the basis of previous studies of much shorter duration. Our estimates of the MCID for the CAT, using 0.5 SD and SEM, were consistent across the three clinical scenarios, suggesting that the distributions of our three cohorts were much the same. However, it was also noticeable that the distribution-based methods consistently estimated the MCID to be greater than the anchor-based estimates, suggesting that the CAT had a wide distribution in our cohorts. This situation is not unique in patients with COPD. For example, Puhan and colleagues<sup>28</sup> showed that the MCID for maximal cycle exercise capacity ranged from 2.2 W to 3.3 W, whereas distribution-based estimates were 5.3–5.5 W.<sup>28</sup>

Although we provide data from both approaches we have chosen to place greater emphasis on the anchor-based estimates for two reasons. First, although distribution-based estimates provide supportive information regarding a significant change, they do not provide a direct measure of minimum clinical importance, a view shared by other researchers.<sup>28,29</sup> Second, the MCIDs estimated by distribution-based methods were greater than the mean change identified after pulmonary rehabilitation, widely accepted as a highly effective intervention that significantly improves health-related

quality of life in COPD, and the mean change identified during recovery after admission to hospital for severe exacerbation of COPD. In view of these clinical contexts, we believe the data derived from distribution-based methods provide information about clinical significance but might overestimate the true MCID.

In the present studies, our focus was on establishing the minimum clinically important improvement. In studies 1 and 2, the number of patients with improving health status far outweighed those who had worsening health status (90% vs 3% according to the GRCQ), and we did not report estimates of minimum important clinical deterioration for fear of imprecision. We believe that the magnitude of the minimum clinically important deterioration is likely to be much the same as for improvement. For example, when we compared the linear regression slopes of those who improved and deteriorated according to their anchor, we identified no significant difference. In Study 3, in which there were more equivalent numbers of patients improving and worsening their health status, the receiver operating characteristic curves estimated similar magnitude cutoffs. Further studies focusing on worsening health status are needed to confirm whether patients perceive size of deterioration differently to size of improvement.

The main aim of the present studies was to estimate the MCID in change in CAT, and hence paired measurements were used for the analyses. In all three studies, there were missing data (usually because of exacerbation) and it could be argued that these missing data might bias our estimates of the MCID. If a patient deteriorated because of exacerbation or admission to hospital, we would expect not only the CAT to worsen but also the external anchors. Because there was no difference in the slopes of change in patients who improved compared with those who deteriorated, we do not believe that missing data were a significant source of bias in our estimates of the MCID for the CAT.

In summary, the present studies show that the CAT is responsive to the effects of pulmonary rehabilitation and recovery from admission to hospital for acute exacerbation of COPD. By use of various health status and global rating of change questionnaires as external anchors, we estimate the minimum important improvement of the CAT to be a two point decrease at both the individual and population level. This information could be useful in the clinical interpretation of CAT data, particularly in response to intervention studies.

#### Contributors

All authors contributed to the analysis and interpretation of data, and the preparation of the report. WD-CM conceived the idea and is the guarantor of the paper, taking responsibility for the integrity of the work as a whole, from inception to published Article.

#### Conflicts of interest

MIP has received personal reimbursement for lecturing or consultancy regarding muscle function in COPD from Novartis and Philips Respironics; he discloses institutional reimbursement for

consultancy from GlaxoSmithKline, Novartis, Regeneron, Lilly, Biomarin, and Boehringer Ingelheim and institutional agreements to do research with GlaxoSmithKline, Novartis, AstraZeneca, and Philips Respironics. All other authors declare that they have no conflicts of interest.

#### Acknowledgments

SSCK is supported by the Medical Research Council. WD-CM is supported by a National Institute for Health Research Clinician Scientist Award, a Medical Research Council (UK) New Investigator Research Grant, and a National Institute for Health Research Clinical Trials Fellowship. This project was done at the NIHR Respiratory Biomedical Research Unit at the Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust and Imperial College London; the salaries of JLC, SEJ, and MIP are wholly or partly funded by the NIHR Biomedical Research Unit. The views expressed in this publication are those of the authors and not necessarily those of the NHS, the National Institute for Health Research, nor the Department of Health. We thank the Harefield Pulmonary Rehabilitation Team and the Hillingdon COPD Outreach Team for their help in recruiting participants.

#### References

- Ringbaek T, Martinez G, Lange P. A comparison of the assessment of quality of life with CAT, CCQ, and SGRQ in COPD patients participating in pulmonary rehabilitation. *COPD* 2012; **9**: 12–15.
- Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; **34**: 648–54.
- Jones PW, Harding G, Wiklund I, et al. Tests of the responsiveness of the COPD assessment test following acute exacerbation and pulmonary rehabilitation. *Chest* 2012; **142**: 134–40.
- Agusti A, Soler JJ, Molina J, et al. Is the CAT questionnaire sensitive to changes in health status in patients with severe COPD exacerbations? *COPD* 2012; **9**: 492–98.
- Miravittles M, Garcia-Sidro P, Fernandez-Nistal A, Buendia MJ, Espinosa de Los Monteros MJ, Molina J. Course of COPD assessment test (CAT) and clinical COPD questionnaire (CCQ) scores during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Health Qual Life Outcomes* 2013; **11**: 147.
- Dodd JW, Marns PL, Clark AL, et al. The COPD Assessment Test (CAT): short- and medium-term response to pulmonary rehabilitation. *COPD* 2012; **9**: 390–94.
- Dodd JW, Hogg L, Nolan J, et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax* 2011; **66**: 425–29.
- Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, Jones PW, Hurst JR, Wedzicha JA. Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **185**: 1218–24.
- Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **187**: 347–65.
- Schunemann HJ, Puhan M, Goldstein R, Jaeschke R, Guyatt GH. Measurement properties and interpretability of the Chronic respiratory disease questionnaire (CRQ). *COPD* 2005; **2**: 81–89.
- Schunemann HJ, Griffith L, Jaeschke R, Goldstein R, Stubbings D, Guyatt GH. Evaluation of the minimal important difference for the feeling thermometer and the St. George's Respiratory Questionnaire in patients with chronic airflow obstruction. *J Clin Epidemiol* 2003; **56**: 1170–76.
- Jones PW. St George's respiratory questionnaire: MCID. *COPD* 2005; **2**: 75–79.
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **163**: 1256–76.
- Williams JE, Singh SJ, Sewell L, Guyatt GH, Morgan MD. Development of a self-reported Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ-SR). *Thorax* 2001; **56**: 954–59.
- Kon SS, Patel MS, Canavan JL, et al. Reliability and validity of 4-metre gait speed in COPD. *Eur Respir J* 2013; **42**: 333–40.
- Jones SE, Kon SS, Canavan JL, et al. The five-repetition sit-to-stand test as a functional outcome measure in COPD. *Thorax* 2013; **68**: 1015–20.
- Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992; **47**: 1019–24.
- Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994; **47**: 81–87.
- Kon SS, Clark AL, Dilaver D, et al. Response of the COPD Assessment Test to pulmonary rehabilitation in unselected chronic respiratory disease. *Respirology* 2013; **18**: 974–77.
- Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol* 2008; **61**: 102–09.
- Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* 2003; **41**: 582–92.
- Wyrwich KW, Tierney WM, Wolinsky FD. Further evidence supporting an SEM-based criterion for identifying meaningful intra-individual changes in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol* 1999; **52**: 861–73.
- Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013; **68** (suppl 2): ii1–30.
- Tsiligianni IG, van der Molen T, Moraitaki D, et al. Assessing health status in COPD. A head-to-head comparison between the COPD assessment test (CAT) and the clinical COPD questionnaire (CCQ). *BMC Pulm Med* 2012; **12**: 20.
- Jones PW, Price D, van der Molen T. Role of clinical questionnaires in optimizing everyday care of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; **6**: 289–96.
- Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW, et al. Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study. *Eur Respir J* 2011; **38**: 29–35.
- Copay AG, Subach BR, Glassman SD, Polly DW Jr, Schuler TC. Understanding the minimum clinically important difference: a review of concepts and methods. *Spine J* 2007; **7**: 541–46.
- Puhan MA, Chandra D, Mosenifar Z, et al. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur Respir J* 2011; **37**: 784–90.
- Rennard SI. Minimal clinically important difference, clinical perspective: an opinion. *COPD* 2005; **2**: 51–55.



# PULMONARY PERSPECTIVE

## Clinical Development and Research Applications of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test

Hana Müllerová<sup>1</sup>, Mark T. Dransfield<sup>2</sup>, Byron Thomashow<sup>3</sup>, Paul W. Jones<sup>1</sup>, Stephen Rennard<sup>4,5</sup>, Niklas Karlsson<sup>5</sup>, Malin Fageras<sup>5</sup>, Norbert Metzdorf<sup>6</sup>, Stefano Petruzzelli<sup>7</sup>, Jean Rommes<sup>3</sup>, Frank C. Sciurba<sup>8</sup>, Maggie Tabberer<sup>1</sup>, Debora Merrill<sup>3</sup>, and Ruth Tal-Singer<sup>9</sup>; on behalf of the COPD Biomarker Qualification Consortium and the CAT Governance Board

<sup>1</sup>Value Evidence and Outcomes, Global Medical R&D, GlaxoSmithKline, Uxbridge, United Kingdom; <sup>2</sup>Lung Health Center, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama; <sup>3</sup>COPD Foundation, Miami, Florida; <sup>4</sup>University of Nebraska, Omaha, Nebraska; <sup>5</sup>BioPharmaceuticals R&D, AstraZeneca, Gothenburg, Sweden; <sup>6</sup>Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Germany; <sup>7</sup>Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Italy; <sup>8</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania; and <sup>9</sup>Value Evidence and Outcomes, Medical Innovation, Global Medical R&D, GlaxoSmithKline, Collegeville, Pennsylvania

Despite available therapies for chronic obstructive pulmonary disease (COPD), significant unmet treatment needs remain because most patients with COPD experience chronic respiratory symptoms and limitations to their daily lives (1, 2). These include chest tightness and shortness of breath, chronic cough and excessive mucus, activity and exercise limitations, impaired physical functioning, poor sleep, and low energy, all of which contribute to frequent feelings of anxiety and depression (Figure 1). Together with these chronic symptoms, acute exacerbations are perceived by patients with COPD as the most important negative consequence of their disease (3). Hence, it is imperative for patients with COPD, their healthcare providers, payers, and researchers in the field to be armed with tools to develop new medications and strategies for management and monitoring of COPD symptoms and impact. Until a cure that restores lung function to normal is available, reducing the symptomatic burden of disease is of critical importance. The COPD Assessment Test (CAT) was developed according to the Food and Drug Administration (FDA) patient-reported outcome development guidance (4) with the aim to provide an accurate and readily usable tool that measures the burden of COPD and thus could serve as a clinical trial

endpoint when studying novel interventions in addition to being a clinical assessment tool.

### Addressing COPD Symptomatic Burden and Functional Limitation in the Context of Drug Development

Given the multifaceted nature of COPD, drug development can be aimed at many different characteristics of the disease, including 1) improved lung capacity, 2) symptom relief, 3) modification of the course and/or prevention of exacerbations, 4) alteration of the underlying pathophysiological abnormalities or modification of lung architecture, and 5) treatment of extrapulmonary manifestations. Although measurement tools are available to quantify some of these categories, they are limited in number and scope and often require considerable time to complete, thus creating a burden that makes them impractical for many applications (5). To date, treatments for COPD have been approved by the FDA primarily on the basis of improvements in lung function (FEV<sub>1</sub>) and reduction in risk of exacerbations. Additional benefits, described in U.S. labeling as improvements

in health-related quality of life (HRQoL), have also been recognized but have not been accepted as the primary basis for approval. Although FEV<sub>1</sub> may be adequate to evaluate treatments aimed at improving expiratory airflow and is routinely used as a primary outcome in clinical trials, it is insufficient for interventions that affect other disease components, including cough, sputum production, and fatigue, that may be impacted independently of expiratory flow. Short-term improvements in FEV<sub>1</sub> may not be associated with improved disease progression or preservation of lung structure. Moreover, although it is an objective measure, FEV<sub>1</sub> does not fully reflect the symptomatic burden of COPD and correlates only modestly with HRQoL as assessed by the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ( $r = -0.28$  in intervention studies and  $-0.53$  in observational studies) (6).

### Role of COPD Biomarker Qualification Consortium in Qualification of Novel Drug Development Tools, Including CAT

In recognition of the importance of clinical outcome assessments (COAs) to advancing

(Received in original form July 12, 2019; accepted in final form December 5, 2019)

Funding for this COPD Biomarkers Qualification Consortium working group was provided by AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, and GlaxoSmithKline.

Author Contributions: All authors contributed to the conception and design of the work and to the interpretation of data and critically reviewed the manuscript for intellectual content. All authors provided approval of the final version of the manuscript.

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Mark T. Dransfield, M.D., Lung Health Center, Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care, Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham and Birmingham VA Medical Center, 422 THT, 1900 University Boulevard, Birmingham, AL 35294. E-mail: mdransfield@uabmc.edu.

Am J Respir Crit Care Med Vol 201, Iss 9, pp 1058–1067, May 1, 2020

Copyright © 2020 by the American Thoracic Society

Originally Published in Press as DOI: 10.1164/rccm.201907-1369PP on December 9, 2019

Internet address: www.atsjournals.org

**Anxiety and Depression**

“I was having shortness of breath and then I became very anxious...I ended up having a panic attack and could barely breathe.”

“Some days I don’t have a problem coping with my COPD. Then there are days that I am so depressed about it that I don’t even want to talk to anyone about it. I just hide and keep to myself.”

**Chronic Cough**

“I can’t go anywhere in public, or sleep. I can’t stop coughing!”

“I cough and cough with no results or relief.”

**Chest Tightness**

“Off and on, when I breathe in and out, I experience needle-like pains in my chest. I have been unable to work in almost a year because I have been in and out of emergency rooms and doctors’ appointments.”

**Worrying about Leaving the House**

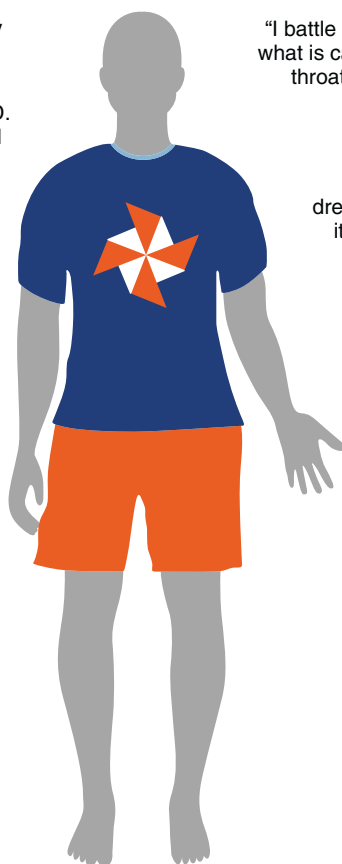
“I am 48 and recently started oxygen therapy for my COPD. I am concerned as my travel tanks only last an hour! How am I to go anywhere? I feel like a dog on a leash stuck at home.”

**Sleep Problems**

“Staying asleep is virtually impossible and I’ve largely given up on getting more than three or four hours of uninterrupted sleep.”

**Low Energy**

“I am tired and feel like I have no energy; I wish I was as energetic and motivated as I was before.”



**Excessive Mucus**

“I battle mucus every day of my life... The worst for me is what is called a mucus pocket where the mucus clogs my throat. Until I can clear it, I have a problem breathing.”

**Shortness of Breath**

“Today I wanted to do something, so I got dressed and checked my oxygen tank to make sure it was full...then I was so short of breath I couldn’t go out. The one thing I really would like to do is walk my dog.”

**Activity/Exercise Limitation**

“I have exercised regularly through a pulmonary rehab program and it has made a huge difference. However, when I became ill with an exacerbation, I was unable to do the exercises. Years of exercising became undone in no time at all.”

“I do not have the endurance that I once had. I now have to realize that I have to slow down and do less than I used to be able to do.”

**Patients also discussed:**

- Difficulty eating because it made them short of breath
- Muscle weakness
- Memory issues
- Quality-of-life impacts like difficult sexual relationships, caregiver burdens, forced early retirement, and incontinence

Figure 1. COPD Foundation patient reports representing the patient’s perspective. COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

the development of new treatments, in the early 2000s, the FDA initiated the biomarker and COA qualification process to support new tool development. In 2010, the COPD Biomarker Qualification Consortium (CBQC) was formed to undertake the qualification of new drug development tools (DDTs) consistent with these processes. The focus of its initial efforts was on qualification of plasma fibrinogen as a stratification tool (7) and qualification of the SGRQ as an endpoint. In 2016, the FDA recognized the SGRQ in its draft guidance for COPD studies as a COA for the measurement of HRQoL, appropriate for use as a coprimary or lower-order endpoint demonstrating efficacy in clinical development. Although this was a major step forward, the CBQC believes that a wider range of tools, some of which have been developed according to new regulatory standards, are important to

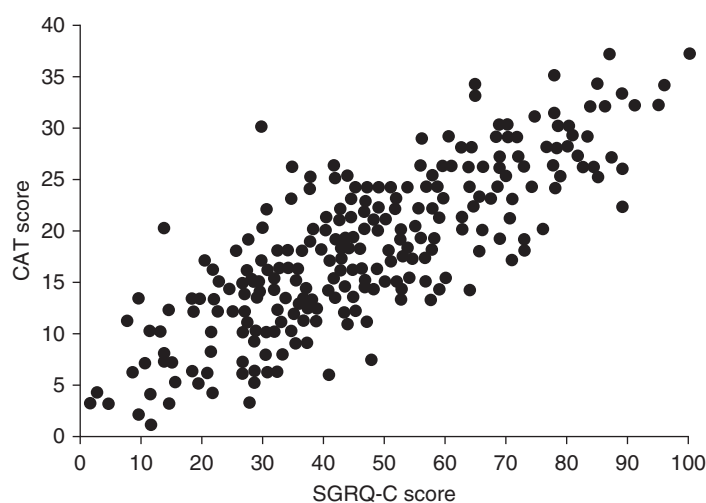
patients and can be easier to implement electronically in clinical trials. The CAT is a simple tool reflecting a patient’s current experience, thus requiring no recall time. It is already widely used in disease management digital applications and accepted by patients with COPD and healthcare providers as a reliable, easy-to-use, and rapidly completed tool to assess the severity of disease and overall HRQoL. Its inclusion in product labeling as clinical trials develop evidence supporting the approval of new therapies can provide a direct and familiar link for practicing clinicians between the formal product label and a tool they use in their own clinical practice.

This article summarizes the use of the CAT in clinical practice for the management of patients with COPD and use by patients themselves in self-management of their condition. It also provides details on the

development and measurement properties of the CAT to support its use as a measure of efficacy and provides recommendations for its application in randomized clinical trials, as well as in real-world and observational studies. Finally, it describes the COA regulatory framework into which CAT fits and the unmet need it addresses.

**Development and Measurement Properties of the CAT**

The CAT was developed in line with FDA guidance for the development of patient-reported outcome measures for use in labeling, representative of best practice at the time of development (4, 8). In brief, a qualitative study, based on interviews and focus groups with patients with COPD



**Figure 2.** Pearson's correlations between scores in the chronic obstructive pulmonary disease (COPD)-specific version of the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ-C) and the COPD Assessment Test (CAT) in 229 stable patients from the United States. Reprinted by permission from Reference 4.

supported by interviews with community physicians and pulmonologists, generated 21 relevant items (4). Psychometric analyses, including Rasch analysis, identified eight items fitting a unidimensional model to form the CAT. Based on data from six countries, these items were tested for differential functioning between countries with excellent internal consistency. Test-retest reliability in stable patients was very good (intraclass correlation coefficient, 0.8). In the sample from the United States, the correlation with the COPD-specific version of the SGRQ was 0.80 (4) (Figure 2). The instrument's score range is 0–40, and patients respond to each question using a 0–5 scale based on their current perceptions. During its development and in subsequent clinical studies, the CAT demonstrated measurement properties very similar to those of the SGRQ across a broad COPD population with a wide range of lung function impairment, including patients experiencing and recovering from exacerbations (8–14).

Longitudinal measurement properties (construct validity and ability to detect change) and guidelines for interpretation of treatment benefit were also reported and demonstrated the high value of the CAT as an HRQoL instrument (15). The most widely accepted estimate of the minimum clinically important difference, reflecting an individual patient CAT score change from baseline with clinical significance, is

between 1.2 and 2.8. For the purposes of responder analysis, a minimum clinically important difference value of 2 is an appropriate cut point defining a response because individual CAT scores can only change by integer values (15).

The CAT has been demonstrated to have convergent validity in both stable and exacerbating patients with COPD. The CAT discriminated between stable and exacerbating patients, as well as between patients with different levels of airflow limitation and dyspnea (12). Furthermore, researchers have demonstrated that the CAT possesses discriminant ability for risk of and detection of exacerbation frequency. Patients who experience a higher frequency of exacerbations have higher CAT scores than patients who experience a low frequency of exacerbations or have not experienced exacerbations (16–19), including patients in one large clinical trial in which the higher CAT score category ( $\geq 20$ ) was associated with higher exacerbation risk across all interventions (20). The CAT has also been shown to meaningfully change before and during exacerbations of COPD (12, 14). Furthermore, it was shown to be responsive to change during the initial recovery phase from a severe hospitalized exacerbation (12, 21, 22). Change over time in the CAT score is also predictive of exacerbation risk, with a 1-point increase associated with an 8% increase in the risk of exacerbations (23).

The responsiveness of the CAT has been demonstrated in patients with COPD taking part in a pulmonary rehabilitation program and in response to exacerbation onset and recovery (21). The CAT score improves (lower score) in response to pulmonary rehabilitation and remains improved at the end of 6 months (9, 11). The change in the CAT score is predictive of outcomes of COPD (24), including risk of exacerbation, depression, acute deterioration in HRQoL, and mortality (25).

Overall, these studies have shown that the CAT scores can reliably detect changes in HRQoL in patients with COPD (14). These changes reflect the multidimensional nature of COPD, making the CAT a reliable, simple, and effective clinical outcome assessment tool applicable in clinical practice and clinical development, including digital health. Over the last few years, the CAT has also been used in other chronic lung diseases, including asthma, interstitial pulmonary fibrosis, and bronchiectasis (26–28).

The CAT was developed as a COPD-specific measure; however, some of the individual items have relevance in other chronic illnesses. Comorbidities most consistently reported as impacting CAT scores include anxiety and depression, gastroesophageal reflux disease, and cardiovascular disease (29–32). In particular, the presence of cardiovascular disease has been shown to increase CAT scores, though the change over time does not seem to be impacted, and the measure remains sensitive to respiratory treatments in populations with a significant burden of comorbidities (20, 32). There are several areas in which further evidence generation about the utility of the CAT is needed. First, little is known about the predictive value of the CAT in populations less frequently included in clinical trials or prospective observational prospective studies, such as patients with COPD younger than 50 or older than 80 years of age or in current or former smokers who do not have airflow limitation but do have radiographic emphysema or symptoms of chronic bronchitis. In addition, the performance of the measure has not been evaluated in patients with very severe or uncontrolled comorbidities or in those with major disability and activity limitation. There is also a need for more information about the long-term changes in CAT scores (i.e.,  $>5$  yr), which would allow

determination of average rates of worsening over time and a better understanding of the clinical implications of rapid and slow progressor phenotypes.

### Use of the CAT for Evaluation of Efficacy or Effectiveness of Interventions to Treat COPD

Many recent COPD drug development programs used the SGRQ as a measure of HRQoL (33, 34). This instrument is long (40 questions for the COPD-specific version) and complex, places a significant respondent burden on patients and staff (~10-min completion time), and relies on patients' recall. The short CAT was developed as a simpler real-time measure of HRQoL, with practical application for patients and clinicians, and it is also suitable for remote electronic capture.

Since its launch as a new tool in 2009, the CAT has been widely used globally, with more than 90 approved and linguistically validated translations. Several clinical and observational studies have included the CAT as a measure of HRQoL (14, 25). Multiple recent randomized clinical trials employed the CAT as a measure of the clinical efficacy of pharmacological intervention across a variety of interventions and patient severity levels. These trials demonstrated that effective therapies, as assessed with change in FEV<sub>1</sub>, reduction of COPD exacerbations, or improvement in other HRQoL measures (e.g., SGRQ), also result in clinically meaningful improvement in the CAT scores with a statistically significantly higher proportion of responders (35–45) (Table 1). Moreover, the CAT was incorporated into the European Medicines Agency's summary of product characteristics for the inhaled triple combination of fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol dry powder inhaler (46).

The studies summarized in Table 1 demonstrate that the CAT is a well-established and broadly used outcome measure for COPD trials. It is sensitive to change after treatment, and its measurement properties allow comparisons between treatment groups. Importantly, it has a defined minimal clinically important difference, which allows treatment effects to be placed into a meaningful perspective, particularly in terms of proportion of patients who have a clinically significant response to therapy. All these features

support an important role for the CAT in drug development.

### Use of the CAT in Clinical Practice to Manage COPD

There is a critical need to measure symptoms of COPD in clinical practice to better understand their severity to optimize treatment. Though lung function has been the traditional metric used predominantly by pulmonary medicine specialists to assess disease severity, COPD symptoms are more closely related to overall HRQoL, and, as the current Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease (47) suggests, these should be assessed routinely. It is also important to recognize that patients routinely underestimate the severity of their disease and that there is often a significant discrepancy between physicians' and patients' perceptions of patients' quality of life.

COPD symptoms are varied, and though dyspnea is the most common reason patients with COPD seek medical attention, it is often underestimated because of withdrawal from activity and thus is inadequate to represent overall COPD burden when assessed in isolation. The CAT captures dyspnea as well as key COPD symptoms and impacts, including cough and sputum production, sleep disturbance, energy level, confidence in leaving home, and activity limitation. The questionnaire can be completed in less than 2 minutes, is sensitive to treatment, and correlates well with more detailed and comprehensive measures of HRQoL, including the SGRQ, which, because of its length, is not suitable for real-world clinical management of COPD.

Routine assessment of the CAT at every office visit is feasible in routine clinical practice, can improve the efficiency of those encounters, and aids the identification of troublesome symptoms more objectively than clinical questioning (48, 49). Patients can complete the CAT before the office visit, and, when used in conjunction with an additional assessment of exacerbation risk such as prior history of exacerbations, a more complete profile of a patient's clinical phenotype can be obtained, which may directly inform decisions about treatment. The CAT is also readily incorporated into electronic medical record systems, allowing it to be readily tracked over time.

The use of the CAT in routine clinical care has been advocated by multiple professional bodies and has been incorporated into a number of electronic health record systems, including in the Mid Yorkshire Hospitals NHS Trust in the United Kingdom and the Geisinger Health System, Mayo Clinic, and University of Pittsburgh Lung Center in the United States. The CAT has also been incorporated into various digital health tracking applications, including the Propeller Health app and the COPD Foundation's COPD Pocket Consultant Guide for healthcare providers. Furthermore, the CAT has been electronically completed by approximately 6,100 patients to date as part of the COPD Foundation's Patient-Powered Research Network. The use of the CAT to assess disease impact and target precise therapeutics is also consistent with the goals of the recently released COPD National Action Plan supported by the NIH and others.

### Use of the CAT by Patients in Management of Their Condition

In the context of today's patient-focused environment, the design of the CAT is well suited for patient use. The 0–5 scoring scale for each question is simple and provides an opportunity for patients to establish a baseline (either with a physician or independently) and to track changes in the impact of their COPD over time. The eight questions are easy to understand and target cardinal symptoms and other disease indicators that have significant effects on daily life, including cough, mucus production, chest tightness, breathlessness with exertion, activity limitations, confidence in leaving home independently, sleeping soundly, and energy level. Patients can use changes in individual question scores as well as total CAT score as measures of disease activity (50, 51). Because the CAT has been incorporated into apps as well as self-management and educational tools, it can be applied in a number of patient-centric settings (52–54).

### Regulatory Considerations for the CAT as a DDT

Several ongoing and recently implemented important legislative initiatives reinforce the

**Table 1.** Responsiveness of the COPD Assessment Test to Pharmacological Interventions in Patients with COPD

Study	Treatment Arms	Patients (N)	Duration	Baseline CAT Score [Mean (SD) or Range]	CAT Change from Baseline/Treatment Difference [Mean (SD)]	CAT Responders [% (n) or OR (95% CI)]
Decramer <i>et al.</i> , 2014 (35)	UIMEC 125 µg/VI 25 µg, UIMEC 62.5 µg/VI 25 µg, TIO 18 µg, and either VI 25 µg (study 1) or UIMEC 125 µg (study 2)	Study 1: 208, 209, 214, and 212 Study 2: 215, 222, 215, and 217	24 wk	Study 1: 17.19–18.95 Study 2: 16.96–17.76	Change from baseline in study 1: -2.83 (7.447); -2.45 (6.954); -3.07 (7.032); -2.67 (6.839) Change from baseline in study 2: -3.46 (6.711); -3.18 (7.178); -2.32 (6.980); -3.02 (7.212)	Not reported
Zhong <i>et al.</i> , 2015 (36); LANTERN	IND/GLY 110/50 µg once daily	343	26 wk	13.7 (5.94)	Week 12: LSM (SE) IND/GLY, 11.7 (0.43); treatment difference vs. SFC, 0.3 (-0.4 to 0.9) Week 26: LSM (SE) IND/GLY, 11.1 (0.46); treatment difference vs. SFC, -0.2 (-0.9 to 0.6) Week 12: LSM (SE) SFC, 11.5 (0.42) Week 26: LSM (SE) SFC, 11.2 (0.46)	Not reported
Siler <i>et al.</i> , 2016 (37); two studies	SFC 50/500 µg	333	12 wk	13.8 (6.78)	Change from baseline: -0.77 (5.697) -0.81 (5.543) -0.92 (5.112) 0.41 (5.445) -1.31 (7.182) -1.42 (5.880)	Not reported
Pavord <i>et al.</i> , 2017 (38); METREO/METREX METREX mITT*	PBO + FP/SAL 250/50 µg UIMEC 62.5 + FP/SAL 250/50 µg UIMEC 125 + FP/SAL 250/50 µg PBO + FP/SAL 250/50 µg UIMEC 62.5 + FP/SAL 250/50 µg UIMEC 125 + FP/SAL 250/50 µg	179 190 185 172 180 184	52 wk	18.16 (7.02) 17.79 (7.40) 18.71 (6.92) 18.08 (7.43) 18.12 (7.35) 17.02 (7.08)	Change from baseline: -0.8 (0.5) Difference vs. placebo: -0.8 (95% CI, -2.0 to 0.5) Change from baseline: 0.0 (0.5) Change from baseline: -1.0 (0.3) Difference vs. placebo: -0.6 (95% CI, -1.5 to 0.4) Change from baseline: -0.4 (0.4) Change from baseline: -1.6 (0.42) Difference vs. placebo: -1.1 (95% CI, -2.3 to 0.0)	MEPO: 37% MEPO vs. PBO: OR, 1.21 (95% CI, 0.80 to 1.82) PBO: 35% MEPO 100: 42% MEPO 100 vs. PBO: OR, 1.66 (95% CI, 1.10 to 2.50)
Population with an eosinophilic phenotype*	Mepolizumab 100 mg Placebo Mepolizumab 100 mg	233 229 417		18.5 (7.8) 19.6 (7.7) 18.6 (7.6)		
METREO mITT population*	Placebo Mepolizumab 100 mg	419 223		19.1 (7.7) 18.7 (7.4)		

(Continued)

Table 1. (Continued)

Study	Treatment Arms	Patients (N)	Duration	Baseline CAT Score [Mean (SD) or Range]	CAT Change from Baseline/Treatment Difference [Mean (SD)]	CAT Responders [% (n) or OR (95% CI)]
Tabberer et al., 2018 (39); FULFIL ITT population	Mepolizumab 300 mg	225		19.4 (7.8)	Change from baseline: -0.8 (0.42) Difference vs. placebo: -0.4 (95% CI, -1.5 to 0.8) Change from baseline: -0.4 (0.42)	MEPO 300: 41% MEPO 300 vs. PBO: OR, 1.58 (95% CI, 1.05 to 2.37) PBO: 32%
	Placebo	226		19.4 (7.5)		
EXT population	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg	5,911	24 wk	17.6 (6.43)	Change from baseline: FF/UMEC/VI: Week 4, -1.7; Week 24, -2.7	Week 24: FF/UMEC/VI: 53% BUD/FOR: 45%
	BUD/FOR 400/12 µg	5,899		17.8 (6.24)	Change from baseline: BUD/FOR: Week 4, -1.4; Week 24, -1.7 Treatment differences at Weeks 4 and 24: -0.7 and -0.9 units Week 52: -0.2	FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR: OR, 1.44
Tamási et al., 2018 (56); RWE study	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg	5,210	52 wk	18.1 (6.29)	Treatment differences at Week 52: -0.2	Week 52: FF/UMEC/VI: 44% BUD/FOR: 35% FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR: OR, 1.50
	BUD/FOR 400/12 µg	5,220		17.7 (5.93)		Not reported
Kostikas et al., 2018 (57); CRYSTAL	Dose/regimens per physician decision	778	12 wk	24.2 (5.7)	Mean (SD) at 12 wk: 18.2 (5.1)	
	BUD/FOR: COPD 2 × 2 inhalations per day of either 160/4.5 µg or 320/9 µg	99		23.7 (6.5)	Mean (SD) at 12 wk: 18.3 (4.7)	
Riley et al., 2018 (41)	ACO treated in accordance with GINA	4,324	12 wk	13.2 (6.50)	Not reported	36.7% (1,585)
	IND/GLY 110/50 µg or GLY 50 µg	198/198	12 wk	Not reported	Treatment difference: -1.07 (95% CI, -2.09 to -0.05)	Not reported
Lipson et al., 2018 (20); IMPACT	UMEC/VI 62.5/25 µg or PBO (crossover)	10,355	52 wk	Not reported	Change from baseline: -2.0 -1.5 -1.6	FF/UMEC/VI vs. FF/VI: OR, 1.24 (95% CI, 1.14 to 1.36) FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI: OR, 1.28 (95% CI, 1.15 to 1.43)
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg					
Frith et al., 2018 (42); FLASH	Roflumilast as per local label	5,375	24 wk	26.8 (7.0)	Change from baseline: -9.0	85.8%
	DINO	3,597		25.4 (6.9)	-6.4	72.8%
Frith et al., 2018 (42); FLASH	IND/GLY 110/50 µg and placebo for SFC	248	12 wk	17.9 (5.59)	Week 12: mean (SD), 13.4	Not reported
	SFC 50/500 µg twice daily and placebo for IND/GLY	250		17.8 (6.09)	Week 12: mean (SD), 13.8 Treatment difference: -0.4 (95% CI, -1.3 to 0.4)	

(Continued)

Table 1. (Continued)

Study	Treatment Arms	Patients (N)	Duration	Baseline CAT Score [Mean (SD) or Range]	CAT Change from Baseline/Treatment Difference [Mean (SD)]	CAT Responders [% (n) or OR (95% CI)]
Papi et al., 2018 (45); TRIBUTE	BDP/FF/GLY 87/5/9 µg IND/GLY 85/43 µg	764 768	26 wk 52 wk	Not reported	Changes from baseline: -0.8 Changes from baseline: -0.6	Not reported
Calverley et al., 2018 (43); DYNAGITO	TIO/OLO 5/5 µg TIO 5 µg	3,939 3,941	52 wk	18.8 (7.4) 18.4 (7.4)	Treatment difference TIO/OLO vs. TIO over 52 wk varied between -0.4 (SE 0.15) and -0.7 (0.13)	TIO/OLO vs. TIO: OR, 1.17 (95% CI, 1.06 to 1.28)
Kaplan et al., 2018 (58); POWER	IND/GLY 110/50 µg	IND/GLY from TIO: 248 IND/GLY from SFC: 87 All IND/GLY: 338	4 and 16 wk	IND/GLY from TIO: 18.1 (6.1) IND/GLY from SFC: 21.1 (6.9) All IND/GLY: 18.9 (6.4)	Change from baseline: Week 4: IND/GLY from TIO: -4.7 (95% CI, -5.4 to -3.9) IND/GLY from SFC FDC: -5.9 (95% CI, -7.6 to -4.2) Week 16: IND/GLY from TIO: -5.9 (95% CI, -6.7 to -5.1) IND/GLY from SFC FDC: -8.2 (95% CI, -10.0 to -6.4) All IND/GLY: -6.5 (95% CI, -7.3 to -5.7)	Not reported

*Definition of abbreviations:* BDP = beclomethasone dipropionate; BUD = budesonide; CI = confidence interval; CAT = COPD Assessment Test; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; FDC = fixed-dose combination; FF = fluticasone furate; FOR = formoterol; FP = fluticasone propionate; GINA = Global Initiative for Asthma; GLY = glycopyrronium; IND = indacaterol; LSM = least-squares means; mITT = modified intention to treat; OLO = olodaterol; OR = odds ratio; PBO = placebo; SAL = salmeterol; SFC = salmeterol-fluticasone combination; TIO = tiotropium; UMEC = umeclidinium; VI = vilanterol.

\*The METREX mITT population included patients who received at least one dose of mepolizumab or placebo.

†The METREX mITT population with an eosinophilic phenotype included patients who received at least one dose of mepolizumab or placebo and had an eosinophil count greater than or equal to 150 cells/mm<sup>3</sup> at screening or greater than or equal to 300 cells/mm<sup>3</sup> within the previous year.

importance of new tools in supporting clinical research and assessing patient outcomes. The 21st Century Cures Act (Cures Act), signed into law on December 13, 2016, is designed to help accelerate medical product development and bring new innovations and advances to patients who need them faster and more efficiently. The law builds on FDA's ongoing work to incorporate the perspectives of patients into the development of drugs, biological products, and devices in the FDA's decision-making process. The Cures Act is aimed at enhancing the ability to modernize clinical trial designs and COA, ultimately speeding the development and review of novel medical products.

In testimony to the Subcommittee on Health, Committee on Energy and Commerce, U.S. House of Representatives, on July 25, 2018, Scott Gottlieb, M.D., former commissioner of the FDA, noted that encouraging the identification and use of reliable DDTs can significantly advance development of new safe and effective drugs and biologics. The Cures Act revised and codified the FDA's qualification process to expedite the development of publicly available DDTs, including biomarkers and COA. Once qualified, a DDT can be widely used across multiple drug and biologic development programs, facilitating efficient development of important new therapies for patients. Without formal qualification, a given tool can be used on a case-by-case basis, but including an unqualified tool as a primary or coprimary outcome measure creates risk and uncertainty because the tool itself may be subject to criticism during regulatory review. This can impede a sponsor's confidence in moving forward with otherwise meaningful clinical trials. As described in the present article, the CBQC consider the CAT to be a tool that meets these goals. Moreover, this tool is aligned with the Framework for FDA's Real-World Evidence Program issued in December 2018. To date, we have submitted to the FDA a Drug Master File, an integrated data summary supporting the validation of the CAT for the purposes of supporting efficacy claims in regulatory submissions of medicines for treatment of COPD.

## Summarizing the Rationale for Application of the CAT in Clinical Development and in Clinical Practice

The CAT is a brief and reliable assessment tool for measuring COPD-specific HRQoL. It is available to the healthcare and research communities at no charge with validated translations at the website (<https://www.copdfoundation.org/Research/COPD-Biomarker-Qualification-Consortium/Learn-More.aspx>), which is managed under the auspices of an international multidisciplinary governance board. It is employed and accepted in global clinical practice as an easy-to-use and reliable tool to assess the severity of disease and overall HRQoL of patients with COPD.

The CAT was developed following FDA guidance on the development of patient-reported outcome measures supporting product labeling. During development and in subsequent clinical studies, the CAT has demonstrated measurement properties very similar to those of the SGRQ across a broad COPD population with a wide range of lung impairment. Advantages of the CAT compared with the SGRQ include its shorter length and immediate recall period. Its inclusion in product labeling can provide a direct and familiar link for practicing clinicians between the label indication and their clinical practice, and the CAT has been accepted by the European Medicines Agency as an outcome measure supporting product registration (55). Its ease of use enables improved disease management by patients and their healthcare providers and allows for incorporation into electronic medical record systems. This further facilitates its use in clinical study designs requiring low intervention, such as pragmatic randomized trials using e-data collection tools, as well as in traditional trials. The CAT has also been evaluated and validated across a spectrum of chronic respiratory diseases (e.g., interstitial pulmonary fibrosis, bronchiectasis, and asthma) (26–28). The authors therefore endorse the CAT as a candidate for FDA qualification as a DDT in clinical trials assessing the impact of interventions on

HRQoL in patients with COPD and other chronic respiratory diseases. ■

**Author disclosures** are available with the text of this article at [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org).

**Acknowledgment:** The COPD Biomarker Qualification Consortium (CBQC) is a collaborative public–private partnership aiming to undertake regulatory qualification of emerging biomarkers and clinical assessments to facilitate the development and approval of novel treatments for COPD. The CBQC was created to help fast track research for better treatment and medicines that will help improve the lives of those with COPD.

**Current CBQC member companies:** AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, and GlaxoSmithKline.

**Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Scientific Committee Chair:** Claus Vogelmeier, Department of Medicine, Pulmonary and Critical Care Medicine, University Medical Center Giessen and Marburg, Philipps University of Marburg, member of the German Center for Lung Research (DZL), Marburg, Germany.

**COPD Foundation Working Group Consortium Chair:** Mark T. Dransfield, Lung Health Center, Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, University of Alabama at Birmingham and Birmingham VA Medical Center, Birmingham, Alabama.

**CAT Governance Board:**  
*Independent chair:* Michael Polkey, National Institute for Health Research Respiratory Biomedical Research Unit at the Royal Brompton and Harefield Foundation NHS Trust and Imperial College London, London, United Kingdom.

*Academic research user:* Toru Oga, Department of Respiratory Medicine, Kawasaki Medical School, Okayama, Japan.

*Industry research users:* Ruth Tal-Singer, formerly VP of Medical Innovation, Value Evidence and Outcomes, GlaxoSmithKline, Collegeville, Pennsylvania (currently COPD Foundation representative); Stephen Rennard, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska, and SVP, Early Development and Clinical Pharmacology, AstraZeneca.

*Scientific adviser:* Maggie Tabberer, Patient-Centered Outcomes, Value Evidence and Outcomes, GlaxoSmithKline, Uxbridge, United Kingdom.

*Foundation chair:* Paul W. Jones, Institute of Infection and Immunity, St. George's University of London, and Global Medical Expert, GlaxoSmithKline, Brentford, United Kingdom.



## References

- Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011;37:264–272.
- Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, Menezes AM, Han MK, van der Molen T, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012–2013. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:597–611.
- Zhang Y, Morgan RL, Alonso-Coello P, Wiercioch W, Bala MM, Jaeschke RR, et al. A systematic review of how patients value COPD outcomes. *Eur Respir J* 2018;52:1800222.
- Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;34:648–654.
- van Haarst A, McGarvey L, Paglialunga S. Review of drug development guidance to treat chronic obstructive pulmonary disease: US and EU perspectives. *Clin Pharmacol Ther* 2019;106:1222–1235.
- Tabberer M, Benson VS, Gelhorn H, Wilson H, Karlsson N, Müllerova H, et al. The COPD Biomarkers Qualification Consortium database: baseline characteristics of the St George's Respiratory Questionnaire dataset. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2017;4:112–123.
- Miller BE, Tal-Singer R, Rennard SI, Furtwaengler A, Leidy N, Lowings M, et al. Perspective of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarker Qualification Consortium. Plasma fibrinogen qualification as a drug development tool in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:607–613.
- Jones PW, Harding G, Wiklund I, Berry P, Tabberer M, Yu R, et al. Tests of the responsiveness of the COPD Assessment Test following acute exacerbation and pulmonary rehabilitation. *Chest* 2012;142:134–140.
- Dodd JW, Hogg L, Nolan J, Jefford H, Grant A, Lord VM, et al. The COPD Assessment Test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax* 2011;66:425–429.
- Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, Jones PW, Hurst JR, Wedzicha JA. Usefulness of the chronic obstructive pulmonary disease assessment test to evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1218–1224.
- Dodd JW, Marns PL, Clark AL, Ingram KA, Fowler RP, Canavan JL, et al. The COPD Assessment Test (CAT): short- and medium-term response to pulmonary rehabilitation. *COPD* 2012;9:390–394.
- Agusti A, Soler JJ, Molina J, Muñoz MJ, Garcia-Losa M, Roset M, et al. Is the CAT questionnaire sensitive to changes in health status in patients with severe COPD exacerbations? *COPD* 2012;9:492–498.
- Pinto LM, Gupta N, Tan W, Li PZ, Benedetti A, Jones PW, et al.; CanCOLD study group. Derivation of normative data for the COPD Assessment Test (CAT). *Respir Res* 2014;15:68.
- Gupta N, Pinto LM, Morogan A, Bourbeau J. The COPD Assessment Test: a systematic review. *Eur Respir J* 2014;44:873–884.
- Kon SS, Canavan JL, Jones SE, Nolan CM, Clark AL, Dickson MJ, et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. *Lancet Respir Med* 2014;2:195–203.
- Chetta A, Olivieri D. The COPD Assessment Test in the evaluation of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Expert Rev Respir Med* 2012;6:373–375.
- Kelly JL, Bamsey O, Smith C, Lord VM, Shrikrishna D, Jones PW, et al. Health status assessment in routine clinical practice: the chronic obstructive pulmonary disease assessment test score in outpatients. *Respiration* 2012;84:193–199.
- Chang C, Yao W. Time course of inflammation resolution in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Monit* 2014;20:311–320.
- Lee SD, Huang MS, Kang J, Lin CH, Park MJ, Oh YM, et al.; Investigators of the Predictive Ability of CAT in Acute Exacerbations of COPD (PACE) Study. The COPD Assessment Test (CAT) assists prediction of COPD exacerbations in high-risk patients. *Respir Med* 2014;108:600–608.
- Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al.; IMPACT Investigators. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1671–1680.
- Nishimura K, Nakamura S, Kusunose M, Nakayasu K, Sanda R, Hasegawa Y, et al. Comparison of patient-reported outcomes during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open Respir Res* 2018;5:e000305.
- Zhou A, Zhou Z, Peng Y, Zhao Y, Duan J, Chen P. The role of CAT in evaluating the response to treatment of patients with AECOPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2849–2858.
- Rassouli F, Baty F, Stolz D, Albrich WC, Tamm M, Widmer S, et al. Longitudinal change of COPD Assessment Test (CAT) in a telehealthcare cohort is associated with exacerbation risk. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:3103–3109.
- Wilke S, Jones PW, Müllerova H, Vestbo J, Tal-Singer R, Franssen FM, et al. One-year change in health status and subsequent outcomes in COPD. *Thorax* 2015;70:420–425.
- Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MMM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD Assessment Test: what do we know so far? A systematic review and meta-analysis about clinical outcomes prediction and classification of patients into GOLD stages. *Chest* 2016;149:413–425.
- Reddel HK, Gerhardsson de Verdier M, Agustí A, Anderson G, Beasley R, Bel EH, et al. Prospective observational study in patients with obstructive lung disease: NOVELTY design. *ERJ Open Res* 2019;5:00036–2018.
- Grufstedt HK, Shaker SB, Konradsen H. Validation of the COPD Assessment Test (CAT) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Clin Respir J* 2018;5:1530028.
- Lanza FC, Castro RAS, de Camargo AA, Zanatta DJM, Rached S, Athanazio R, et al. COPD Assessment Test (CAT) is a valid and simple tool to measure the impact of bronchiectasis on affected patients. *COPD* 2018;15:512–519.
- Miravittles M, Kobizek V, Esquinas C, Milenkovic B, Barczyk A, Tkacova R, et al. Determinants of CAT (COPD Assessment Test) scores in a population of patients with COPD in central and eastern Europe: the POPE study. *Respir Med* 2019;150:141–148.
- Miravittles M, Molina J, Quintano JA, Campuzano A, Pérez J, Roncero C; DEPREPOC study investigators. Depressive status explains a significant amount of the variance in COPD Assessment Test (CAT) scores. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:823–831.
- Miyazaki M, Nakamura H, Chubachi S, Sasaki M, Haraguchi M, Yoshida S, et al.; Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group. Analysis of comorbid factors that increase the COPD Assessment Test scores. *Respir Res* 2014;15:13.
- Giezeman M, Hasselgren M, Lisspers K, Ställberg B, Montgomery S, Janson C, et al. Influence of comorbid heart disease on dyspnea and health status in patients with COPD – a cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3857–3865.
- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1321–1327.
- Meguro M, Barley EA, Spencer S, Jones PW. Development and validation of an improved, COPD-specific version of the St. George Respiratory Questionnaire. *Chest* 2007;132:456–463.
- Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014;2:472–486.
- Zhong N, Wang C, Zhou X, Zhang N, Humphries M, Wang L, et al.; LANTERN Investigators. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1015–1026.
- Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone propionate/salmeterol in patients with COPD: results of two randomized, double-blind studies. *COPD* 2016;13:1–10.
- Pavord ID, Chaney P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2017;377:1613–1629.

39. Tabberer M, Lomas DA, Birk R, Brealey N, Zhu CQ, Pascoe S, *et al.* Once-daily triple therapy in patients with COPD: patient-reported symptoms and quality of life. *Adv Ther* 2018;35:56–71.
40. Betsuyaku T, Kato M, Fujimoto K, Kobayashi A, Hayamizu T, Hitosugi H, *et al.* A randomized trial of symptom-based management in Japanese patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2409–2423.
41. Riley JH, Kalberg CJ, Donald A, Lipson DA, Shoab M, Tombs L. Effects of umeclidinium/vilanterol on exercise endurance in COPD: a randomised study. *ERJ Open Res* 2018;4:00073-2017.
42. Frith PA, Ashmawi S, Krishnamurthy S, Gurgun A, Hristoskova S, Pilipovic V, *et al.*; FLASH Investigators. Efficacy and safety of the direct switch to indacaterol/glycopyrronium from salmeterol/fluticasone in non-frequently exacerbating COPD patients: the FLASH randomized controlled trial. *Respirology* 2018;23:1152–1159.
43. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, Grönke L, Hallmann C, Jenkins C, *et al.* Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:337–344.
44. Kardos P, Mokros I, Sauer R, Vogelmeier CF. Health status in patients with COPD treated with roflumilast: two large noninterventional real-life studies: DINO and DACOTA. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:1455–1468.
45. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, *et al.* Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:1076–1084.
46. Glaxo Wellcome. Trelegy Ellipta summary of product characteristics [accessed 2019 Nov 11]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trelegy-ellipta-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trelegy-ellipta-epar-product-information_en.pdf).
47. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, *et al.* Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD Science Committee Report 2019. *Eur Respir J* 2019;53:1900164.
48. Kocks JWH, Blom CMG, Kasteleyn MJ, Oosterom W, Kollen BJ, Van der Molen T, *et al.* Feasibility and applicability of the paper and electronic COPD Assessment Test (CAT) and the Clinical COPD Questionnaire (CCQ) in primary care: a clinimetric study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017;27:20.
49. Román-Rodríguez M, Pardo MG, López LG, Ruiz AU, van Boven J. Enhancing the use of asthma and COPD assessment tools in balearic primary care (ACATIB): a region-wide cluster-controlled implementation trial. *NPJ Prim Care Respir Med* 2016;26:16003.
50. Jones PW, Price D, van der Molen T. Role of clinical questionnaires in optimizing everyday care of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:289–296.
51. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT™) scores. *BMC Pulm Med* 2011;11:42.
52. Mahler DA, Cerasoli F, Della L, Rudzinski M. Internet health behaviors of patients with chronic obstructive pulmonary disease and assessment of two disease websites. *Chronic Obstr Pulm Dis (Miami)* 2018;5:158–166.
53. Thomashow B, Crapo JD, Drummond MB, Han MK, Kalhan R, Malanga E, *et al.* Introducing the new COPD pocket consultant guide app: can a digital approach improve care? A statement of the COPD Foundation. *Chronic Obstr Pulm Dis (Miami)* 2019;6:210–220.
54. Ferrone M, Masciantonio MG, Malus N, Stitt L, O'Callahan T, Roberts Z, *et al.*; Primary Care Innovation Collaborative. The impact of integrated disease management in high-risk COPD patients in primary care. *NPJ Prim Care Respir Med* 2019;29:8.
55. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). London: EMA; 2012 Jun 21 [accessed 2019 Jun 17]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-obstructive-pulmonary-disease\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-obstructive-pulmonary-disease_en.pdf).
56. Tamási L, Szilasi M, Gálffy G. Clinical effectiveness of budesonide/formoterol fumarate Easyhaler® for patients with poorly controlled obstructive airway disease: a real-world study of patient-reported outcomes. *Adv Ther* 2018;35:1140–1152.
57. Kostikas K, Greulich T, Mackay AJ, Lossi NS, Aalamian-Mattheis M, Nunez X, *et al.* Treatment response in COPD: does FEV<sub>1</sub> say it all? A *post hoc* analysis of the CRYSTAL study. *ERJ Open Res* 2019;5:00243-2018.
58. Kaplan A, Chapman KR, Anees SM, Mayers I, Rochdi D, Djandji M, *et al.* Real-life effectiveness of indacaterol-glycopyrronium after switching from tiotropium or salmeterol/fluticasone therapy in patients with symptomatic COPD: the POWER study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:249–260.

# Goblet Cell Hyperplasia and Epithelial Inflammation in Peripheral Airways of Smokers with Both Symptoms of Chronic Bronchitis and Chronic Airflow Limitation

MARINA SAETTA, GRAZIELLA TURATO, SIMONETTA BARALDO, ANNALISA ZANIN, FAUSTO BRACCIONI, CRISTINA E. MAPP, PIERO MAESTRELLI, GIORGIO CAVALLESKO, ALBERTO PAPI, and LEONARDO M. FABBRI

Institute of Occupational Medicine, University of Padova; Institute of Respiratory Diseases and Department of Surgical Pathology, University of Ferrara; and Department of Pulmonary Diseases, University of Modena, Italy

To quantify the number of goblet cells and inflammatory cells in the epithelium of peripheral airways in smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation, we examined surgical specimens obtained from 25 subjects undergoing lung resection for localized pulmonary lesions: 10 smokers with symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation, six asymptomatic smokers with normal lung function, and nine nonsmoking control subjects. Peripheral airways were examined with histochemical methods to identify goblet cells and with immunohistochemical methods to identify total leukocytes (CD45<sup>+</sup> cells), neutrophils, macrophages, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> cells in the epithelium. When compared with nonsmokers, smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation had an increased number of goblet cells ( $p < 0.01$ ), CD45<sup>+</sup> cells ( $p < 0.01$ ), macrophages ( $p < 0.05$ ), and CD8<sup>+</sup> cells ( $p < 0.01$ ) in the epithelium of peripheral airways. When all the smokers were grouped together, they showed an increased number of neutrophils ( $p < 0.05$ ) along with an increased number of goblet cells, CD45<sup>+</sup> cells, macrophages and CD8<sup>+</sup> cells ( $p < 0.05$ ) compared with nonsmokers. In conclusion, smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation have an increased number of goblet cells and inflammatory cells in the epithelium of peripheral airways. Saetta M, Turato G, Baraldo S, Zanin A, Braccioni F, Mapp CE, Maestrelli P, Cavallesco G, Papi A, Fabbri LM. Goblet cell hyperplasia and epithelial inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation.

AM J RESPIR CRIT CARE MED 2000;161:1016-1021.

It is a well established fact that cigarette smoking causes an inflammatory process in peripheral airways (1). The majority of studies examining the peripheral airways in smokers have been focused in the subepithelial portion of the airway wall (2-10), while only a few investigations have examined the epithelium (11, 12), and these studies reported conflicting results. In addition, to the best of our knowledge, a precise quantification of the mucus-secreting cells in the epithelium of peripheral airways has never been attempted, despite the fact that a rise in goblet cells has been reported in smokers by several investigators (2, 13-15). Investigating goblet cells in smokers might be of interest because these cells could potentially contribute to the development of smoking-induced airway obstruction in at least two ways: first, by producing an excess of mucus which could alter the surface tension of the airway lining fluid, rendering the peripheral airways unstable and fa-

cilitating their closure (16); second, by inducing luminal occlusion through the formation of mucous plugs in peripheral airways (2).

The aim of our study was to quantify the number of goblet cells and inflammatory cells in the epithelium of peripheral airways in smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation. For this purpose we examined surgical specimens obtained from 25 subjects undergoing lung resection for localized pulmonary lesions: 10 smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation, six asymptomatic smokers with normal lung function, and nine nonsmoking control subjects.

## METHODS

### Subjects

We recruited to the study three groups of subjects undergoing lung resection for a solitary peripheral carcinoma: 10 smokers with both symptoms of chronic bronchitis and fixed airway obstruction (smokers with chronic obstructive pulmonary disease [COPD]), six asymptomatic smokers with normal lung function, and nine asymptomatic nonsmoking subjects with normal lung function. Chronic bronchitis was defined as cough and sputum production occurring on most days of the month for at least 3 mo a year, during the 2 yr before the study (17). Fixed airway obstruction was defined as a FEV<sub>1</sub> less than 80% predicted, with a reversibility of less than 15% after inhalation of 200 µg of salbutamol. Smokers with symptoms of chronic bronchitis and chronic

(Received in original form July 19, 1999 and in revised form September 10, 1999)

Supported by the Italian Ministry of University and Research, ENFUMOSA Grant BMH4-CT96 1471, and European Commission Grant BMH4-CT98-3951.

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Marina Saetta, M.D., Laboratorio di Fisiopatologia Respiratoria, Istituto di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Padova, Via Giustiniani, 2, 35128 Padova, Italy. E-mail: saetta@ux1.uniud.it

Am J Respir Crit Care Med Vol 161. pp 1016-1021, 2000  
Internet address: www.atsjournals.org

airflow limitation had had no exacerbations, which are defined as increased dyspnea associated with a change in the quality and quantity of sputum leading the subject to seek medical attention (18), during the month preceding the study.

All the subjects had been free of acute upper respiratory tract infections and none had received glucocorticoids or antibiotics within the month preceding surgery, or bronchodilators within the previous 48 h. They were nonatopic (*i.e.*, they had negative skin tests for common allergen extracts), and had no past history of asthma or allergic rhinitis.

The study conformed to the Declaration of Helsinki, and informed written consent was obtained for each subject undergoing surgery. Each patient underwent interview, chest radiography, electrocardiogram, routine blood tests, skin tests with common allergen extracts, and pulmonary function tests in the week before surgery.

### Pulmonary Function Tests

Pulmonary function tests were performed within the week before surgery as previously described (18). Briefly, they included measurements of blood gas analysis, FEV<sub>1</sub> and FVC. The predicted normal values used were those from Communauté Européenne du Carbon et de l'Acier (CECA) (19). To assess the reversibility of the airway obstruction in subjects with a baseline FEV<sub>1</sub> less than 80% predicted, the FEV<sub>1</sub> measurement was repeated 15 min after the inhalation of 200 µg of salbutamol.

### Histology

Four to six randomly selected tissue blocks (template size 2 × 2.5 cm) were taken from the subpleural parenchyma of the lobe obtained at surgery, avoiding areas involved by tumor. Samples were fixed in 4% formaldehyde in phosphate-buffered saline at pH 7.2 and, after dehydration, embedded in paraffin wax. Tissue specimens were oriented and 5-µm-thick serial sections were cut for histochemical and immunohistochemical analysis.

Periodic acid-Schiff staining (PAS) was performed to identify mucus-secreting cells (goblet cells). Mouse monoclonal antibodies were used for identification of total leukocytes (antileukocyte common antigen CD45, M0701; Dako Ltd., High Wycombe, UK), neutrophils (anti-elastase, M0752; Dako), macrophages (anti-CD68, M0814; Dako), CD4<sup>+</sup> cells (anti-CD4, M0834; Dako), and CD8<sup>+</sup> cells (anti-CD8, M7103; Dako).

Monoclonal antibody binding was detected with the alkaline phosphatase anti-alkaline phosphatase (APAAP) method (Dako) and fast-red substrate. To expose the immunoreactive epitopes of cell markers, the sections to be stained for CD45 and CD8, immersed in citrate buffer 5 mM at pH 6.0, were incubated in a microwave oven (model M704; Philips, Eindhoven, The Netherlands) on high power, while the sections to be stained for CD68 were incubated with 0.1% trypsin (Sigma Chemical, St. Louis, MO) in 0.1% calcium chloride at pH 7.8 at 37° C for 20 min. Control slides were included in each staining run, using human tonsil as a positive control and mouse monoclonal anticytokeratin antibody (M0717 Dako) as a negative control.

Light microscopic analysis of peripheral airways was performed using a light microscope (Leica DMLB; Leica, Cambridge, UK) connected to a video recorder linked to a computerized image system (software: Casti Imaging, Venezia, Italy). The cases were coded and the measurements made without knowledge of clinical data.

At least four noncartilaginous peripheral airways with an internal perimeter less than 6 mm were selected for each patient. To avoid measurements in tangentially cut airways, bronchioles with a short/long diameter ratio less than one-third were excluded from the study. In each airway we measured the internal perimeter along the subepithelial basement membrane and the luminal diameter as the greater distance in a plane perpendicular to the long axis of the lumen.

In each peripheral airway we quantified goblet cells, CD45<sup>+</sup> cells, neutrophils, macrophages, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> cells in the intact epithelium, defined by the presence of both basal and columnar cells above the luminal edge of the basement membrane. All 25 cases had peripheral airways suitable for inflammatory cell counts in the epithelium, and 23 cases had peripheral airways suitable for goblet cell counts in the epithelium. Results were expressed as number of positive cells per millimeter of basement membrane.

Although our study was focused on the epithelium, for CD45<sup>+</sup> cells we extended the analysis to evaluate the distribution of total leukocytes within the entire wall of peripheral airways. For this purpose, airway wall area was subdivided in two regions: the "inner" area (submucosa) which extended from the distal edge of the basement membrane to the internal edge of the smooth muscle, and the "outer" area (adventitia) which extended from the outer edge of the smooth muscle to the alveolar attachments (20). In the peripheral airways demonstrating smooth muscle surrounding at least 30% of the perimeter and having well-demarcated alveolar attachments, we quantified CD45<sup>+</sup> cells in the "inner" and in the "outer" areas. Twenty of 25 cases had peripheral airways suitable for analysis of cell distribution. Results were expressed as: (1) inner leukocyte density: number of CD45<sup>+</sup> cells per square mm of "inner" submucosal area, and (2) outer leukocyte density: number of CD45<sup>+</sup> cells per square mm of "outer" adventitial area.

### Statistical Analysis

Group data were expressed as means and standard error (SEM), or as medians and interquartile range when appropriate. Differences between groups were analyzed using the following tests for multiple comparisons: the analysis of variance (ANOVA) for clinical data, and the Kruskal-Wallis test for histologic data. The Mann-Whitney U-test was carried out after Kruskal-Wallis test when appropriate. Comparison between inner and outer leukocyte density within each group of subjects was made using Student's paired *t* test. Spearman's rank correlation test was used to examine the association between histologic parameters and clinical data. Probability values of *p* ≤ 0.05 were accepted as significant. At least three replicate measurements of goblet and inflammatory cells were performed by the same observer in 10 randomly selected slides, and the intraobserver reproducibility was assessed with the coefficient of variation and with the intraclass correlation coefficient. The intraobserver coefficient of variation was 11% for goblet cells and ranged from 4 to 15% for the inflammatory cells examined. The intraobserver correlation coefficient was 0.96 for goblet cells and ranged from 0.59 to 0.96 for the inflammatory cells examined.

## RESULTS

### Clinical Findings

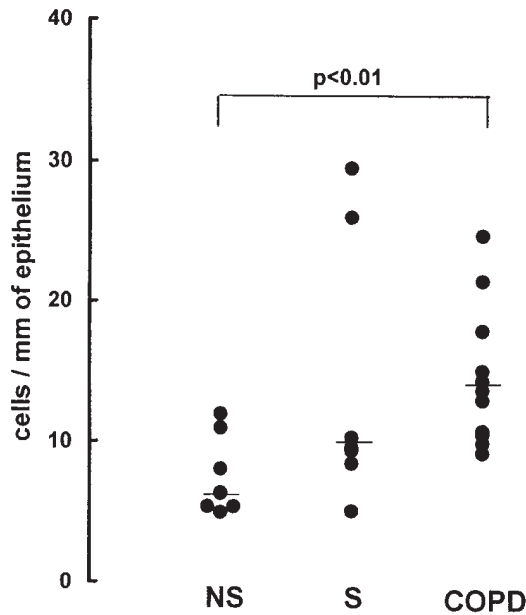
Table 1 shows the characteristics of the subjects examined. The three groups of subjects were similar with regard to age, PaO<sub>2</sub> and PaCO<sub>2</sub> values. There was no significant difference in the smoking history between smokers with COPD and smokers with normal lung function. As expected from the selection criteria, smokers with COPD had a significantly lower value of FEV<sub>1</sub> (percentage of predicted) and FEV<sub>1</sub>/FVC ratio (percent), than did smokers with normal lung function (*p* < 0.05) and nonsmokers (*p* < 0.05). In smokers with COPD, whose FEV<sub>1</sub> ranged from 54 to 79% predicted, the average response to bronchodilator was 5%.

TABLE 1  
CHARACTERISTICS OF THE SUBJECTS\*

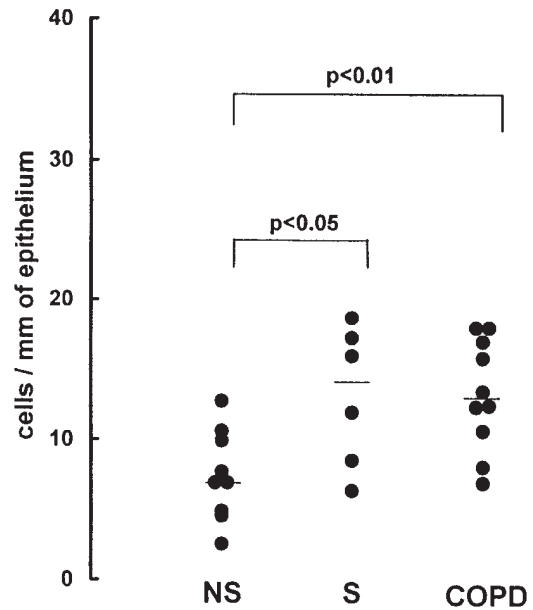
	Nonsmokers	Smokers with Normal Lung Function	Smokers with COPD
Subjects examined, n sex	2 M:7 F	6 M	10 M
Age, yr	64 ± 4	68 ± 3	69 ± 2
Smoking starting age, yr	—	20 ± 2	15 ± 1
Smoking history, pack-years	—	45 ± 7	57 ± 8
FEV <sub>1</sub> , % pred	106 ± 6	102 ± 4	68 ± 3 <sup>†</sup>
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	78 ± 2	78 ± 3	64 ± 2 <sup>†</sup>
PaO <sub>2</sub> , mm Hg	88 ± 6	89 ± 4	82 ± 2
PaCO <sub>2</sub> , mm Hg	38 ± 1	37 ± 2	41 ± 1

\* Values are expressed as means ± SEM.

<sup>†</sup> Significantly different from nonsmokers and from smokers with normal lung function (*p* < 0.05).



**Figure 1.** Individual counts for goblet cells in the epithelium of peripheral airways of nonsmokers (NS), smokers with normal lung function (S), and smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation (COPD). The results are expressed as number of cells per millimeter of basement membrane. Horizontal bars represent median values.



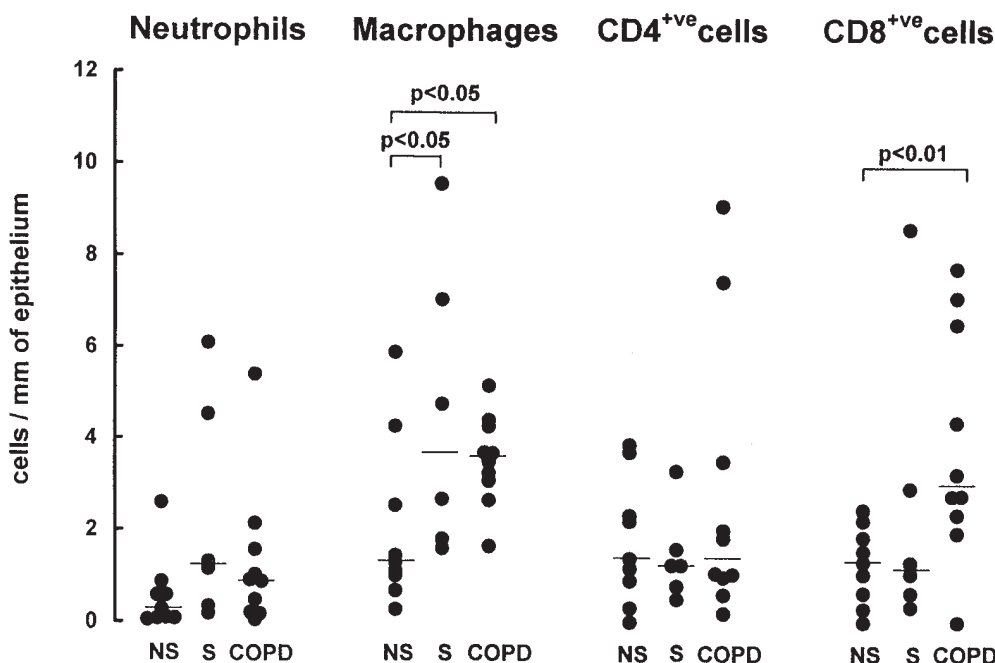
**Figure 2.** Individual counts for CD45<sup>+</sup> cells in the epithelium of peripheral airways of nonsmokers (NS), smokers with normal lung function (S), and smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation (COPD). The results are expressed as number of cells per millimeter of basement membrane. Horizontal bars represent median values.

**Histologic Findings**

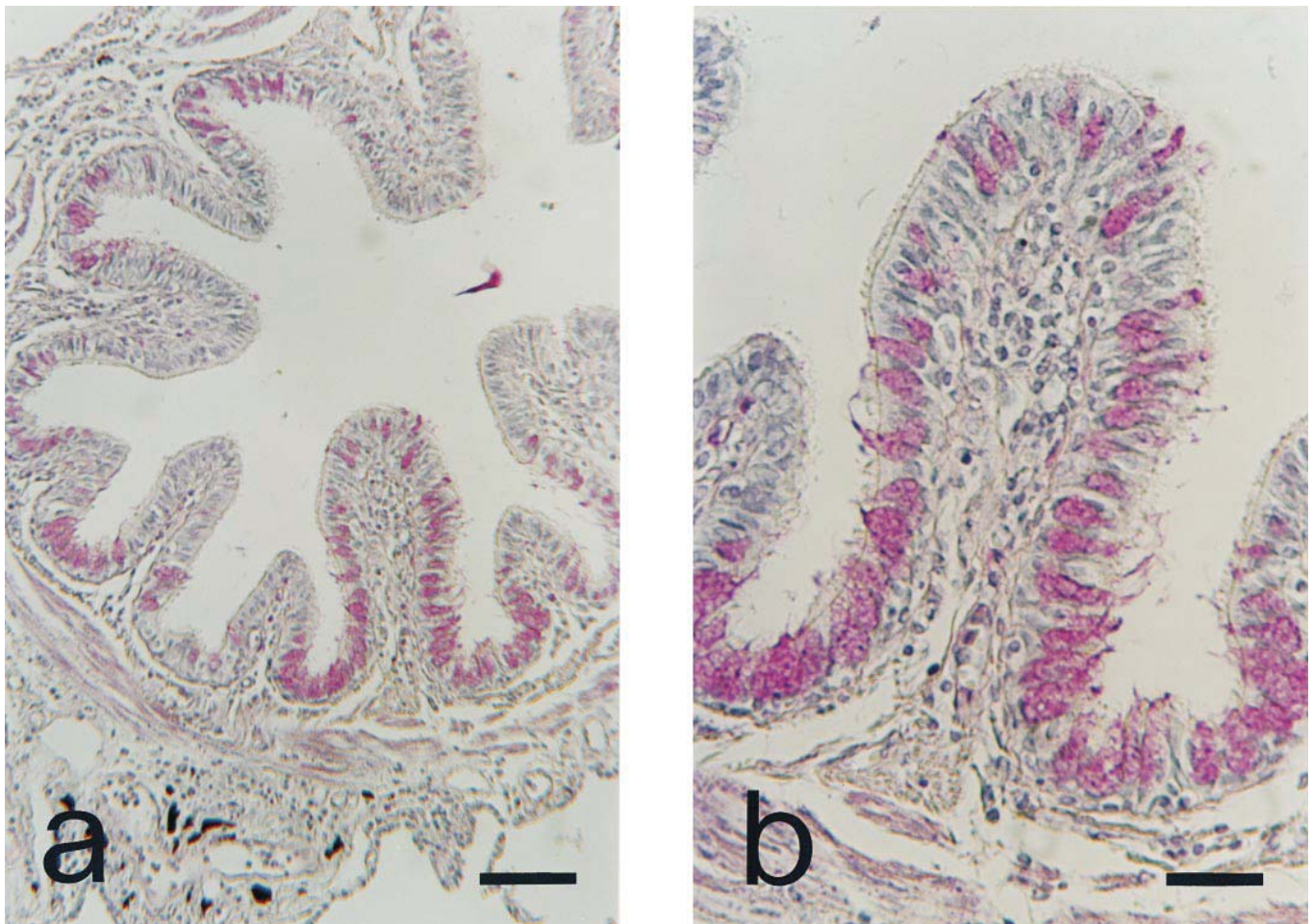
The number of airways examined was 67 in smokers with COPD, 40 in smokers with normal lung function, and 63 in nonsmokers. The airway internal perimeter was similar in smokers with COPD (median and interquartile range: 1,441 and 1,010 to 2,001  $\mu\text{m}$ ), smokers with normal lung function (1,362 and 1,003 to 1,678  $\mu\text{m}$ ), and nonsmokers (1,457 and 1,207 to 1,621  $\mu\text{m}$ ), indicating that we compared airways of similar size. The airway diameter was also similar in the three

groups of subjects examined (smokers with COPD: 196 and 112 to 386  $\mu\text{m}$ ; smokers with normal lung function: 170 and 119 to 274  $\mu\text{m}$ ; nonsmokers: 188 and 120 to 243  $\mu\text{m}$ ).

The results of the cell counts in the epithelium of peripheral airways are shown in Figures 1–3. The number of goblet cells was increased in smokers with COPD (Figures 1 and 4) when compared with nonsmokers ( $p < 0.01$ ), but the difference was not significant when compared with smokers with normal lung function. Smokers with normal lung function had



**Figure 3.** Individual counts for neutrophils, macrophages, CD4<sup>+</sup> cells, and CD8<sup>+</sup> cells in the epithelium of peripheral airways of nonsmokers (NS), smokers with normal lung function (S), and smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation (COPD). The results are expressed as number of cells per millimeter of basement membrane. Horizontal bars represent median values.



**Figure 4.** (A) Microphotograph of a peripheral airway of a smoker with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation, showing goblet cells in the epithelium. Bar represents 80  $\mu\text{m}$ . (B) Detail of panel A. Bar represents 32  $\mu\text{m}$ . Periodic acid–Schiff staining.

a number of goblet cells not significantly different from that of nonsmokers (Figure 1). The number of CD45<sup>+</sup> cells was increased in both smokers with COPD and smokers with normal lung function as compared with nonsmokers ( $p < 0.01$  and  $p < 0.05$ , respectively), whereas it was not significantly different between the two groups of smokers (Figure 2). The number of macrophages was increased in both smokers with COPD and smokers with normal lung function as compared with nonsmokers ( $p < 0.05$ ), whereas it was not significantly different between the two groups of smokers (Figure 3). The number of CD8<sup>+</sup> cells was increased in smokers with COPD when compared with nonsmokers ( $p < 0.01$ ), but the difference was not significant when compared with smokers with normal lung function. Smokers with normal lung function had a number of CD8<sup>+</sup> cells not significantly different from that of nonsmokers (Figure 3). No significant differences among the three groups of subjects examined were observed in the number of neutrophils and CD4<sup>+</sup> cells (Figure 3). When the ratio CD4/CD8 was computed, no significant differences were observed between smokers with COPD (median and interquartile range: 0.31, 0.19 to 0.66), smokers with normal lung function (1.21, 0.39 to 2.36), and nonsmokers (1.31, 0.91 to 2.23).

When all the smokers (those with COPD and those with normal lung function) were considered together, they showed an increased number of neutrophils ( $p < 0.05$ ) along with an increased number of goblet cells ( $p < 0.05$ ), CD45<sup>+</sup> cells ( $p <$

0.01), macrophages ( $p < 0.05$ ), and CD8<sup>+</sup> cells ( $p < 0.05$ ), as compared with nonsmokers. The number of CD4<sup>+</sup> cells was similar in smokers and nonsmokers (Table 2).

When we examined the distribution of CD45<sup>+</sup> cells within the peripheral airway wall, we observed that, in smokers with

**TABLE 2**  
GOBLET CELLS AND INFLAMMATORY CELLS IN THE EPITHELIUM OF SMOKERS AND NONSMOKERS\*

	Nonsmokers (n = 9)	Smokers (n = 16)	p Value
Goblet cells	6.4 (5.7–11.2)	12.0 (5.1–29.6)	0.019
CD45 <sup>+</sup> cells	7.0 (4.9–9.9)	12.8 (9.6–17.1)	0.005
Neutrophils	0.1 (0.1–0.6)	1.0 (0.3–1.9)	0.038
Macrophages	1.3 (1.0–2.5)	3.6 (2.7–4.6)	0.013
CD4 <sup>+</sup> cells	1.4 (0.9–2.3)	1.2 (0.9–2.6)	0.950
CD8 <sup>+</sup> cells	1.3 (0.6–1.8)	2.8 (1.2–5.4)	0.038

\* Values are expressed as cells/mm of epithelium. Results are expressed as medians with interquartile ranges shown in parentheses.

COPD, the inner leukocyte density (median and interquartile range: 2,008 and 1,860 to 2,158 cells/mm<sup>2</sup>) was greater than the outer leukocyte density (1,041 and 1,004 to 2,228 cells/mm<sup>2</sup>,  $p = 0.05$ ), whereas no differences between inner and outer leukocyte density were observed in smokers with normal lung function (1,652 and 1,265 to 2,026 versus 2,149 and 1,114 to 2,452 cells/mm<sup>2</sup>) nor in nonsmokers (1,003 and 443 to 1,830 versus 1,254 and 506 to 2,019 cells/mm<sup>2</sup>).

### Correlations

When all the subjects were considered together, the number of goblet cells showed a negative correlation with the values of FEV<sub>1</sub>/FVC (%) ( $r = -0.61$ ,  $p = 0.002$ ). This correlation did not remain significant when nonsmokers were excluded from analysis. When all the subjects were considered together, the inner leukocyte density showed a negative correlation with the values of FEV<sub>1</sub> (percentage of predicted) ( $r = -0.49$ ;  $p = 0.02$ ). This correlation did not remain significant when nonsmokers were excluded from analysis. No other significant correlations were observed between cellular counts and functional data, nor between goblet cells and inflammatory cells.

No significant correlations were observed between smoking history and cellular counts, nor between wall and epithelial inflammation.

### DISCUSSION

In this study we have shown that smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation have an increased number of goblet cells and inflammatory cells in the epithelium of peripheral airways.

The majority of studies examining peripheral airways in smokers were focused in the subepithelial portion of the airway wall (2–10) and reported the presence of an important inflammatory process in this region. Our results extend these observations by showing that an infiltration of inflammatory cells is present in the epithelium as well.

In the normal lung, goblet cells are found regularly in central airways but rarely in peripheral airways (21). Although a precise quantification has not been attempted, some researchers reported the appearance of goblet cells in peripheral airways of smokers (2, 13–15) whereas other investigators did not confirm this observation (7, 22, 23). Our study, by using quantitative methods, demonstrated the presence of goblet cell hyperplasia in smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation. The fact that these subjects had an increased number of goblet cells and inflammatory cells when compared with nonsmokers but not when compared with smokers with normal lung function, suggests that the major determinant factor for epithelial inflammation and goblet cells hyperplasia is smoking itself, and not airway obstruction. However, when we examined the relationship between number of goblet cells (or inflammatory cells) and smoking history, we failed to find significant correlations. A possible explanation for this lack of correlation is the narrow range of smoking history in our population of smokers. They all were heavy smokers and they all started smoking at a very young age.

The potential interaction between goblet cells and inflammatory cells, which are both increased in number in the epithelium of smokers, remains speculative. In the present study, when all smokers were grouped together, they showed an increased number of neutrophils in the epithelium of peripheral airways. Because neutrophil elastase is a remarkably potent secretagogue (24), it is possible that the location of neutro-

phils within the epithelium is crucial for activation of the secretory function of goblet cells in smokers. This hypothesis is supported by the fact that, in a previous study (25), a prominent neutrophilia was observed even in the bronchial glands, which are the site responsible for mucus hypersecretion in the central airways of smokers.

Our findings of an increased epithelial infiltration of CD8<sup>+</sup> cells in smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation extend previous results obtained in the subepithelium of peripheral airways (9), as well as in the epithelium (26) and subepithelium (27) of central airways, suggesting a consistent inflammatory process along the entire tracheobronchial tree of these subjects. Along with the increase in CD8<sup>+</sup> cells, there was an increase in the number of macrophages, in agreement with the results of Grashoff and colleagues (12). These findings may appear to be in contrast with those of Bosken and colleagues (11), who found no increase in epithelial inflammatory cells in subjects with COPD. The authors, however, did not include nonsmoking control subjects in their populations, therefore making the comparison with the present report difficult.

The fact that, in our study, an epithelial infiltration of macrophages and CD45<sup>+</sup> cells was present even in smokers with normal lung function is consistent with the results of Niewoehner and colleagues (4), who showed that a marked inflammatory process is already present in the peripheral airways of young smokers who experienced sudden death outside the hospital. Taken together, these findings suggest that the inflammation of peripheral airways may represent an early event in smokers.

Because the internal perimeter has been shown to remain constant despite changes in smooth muscle tone and lung volume (28), we used the internal perimeter as a marker of airway size, and we related the epithelial cell counts to this parameter. In our study, the internal perimeters of peripheral airways were similar in smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation, smokers with normal lung function, and nonsmokers. This indicates that, despite the possible different lung volumes caused by tissue preparation and the possible different smooth muscle tone caused by bronchoconstriction in the three groups of subjects examined, we were comparing bronchioles of similar size.

Although our study was focused on the epithelium, for CD45<sup>+</sup> cells we extended the analysis to evaluate the distribution of total leukocytes within the entire wall of peripheral airways (20). We observed that smokers with symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation had a greater density of inflammatory cells in the “inner” submucosal region compared with the “outer” adventitial region. This regional difference in inflammatory cell density was not observed in smokers with normal lung function nor in nonsmoking subjects, suggesting that this “inner” versus “outer” pattern is not part of a nonspecific inflammatory response, but may rather be related to the disease. Interestingly, Haley and coworkers (20) have recently examined the distribution of inflammatory cells in the peripheral airways of asthmatic subjects. At variance with our study, these investigators found a greater density of total leukocytes in the “outer” compared with the “inner” airway wall region, suggesting different mechanisms for airway narrowing in asthma and COPD. In asthma the increased cellular density in the adventitia would promote airway constriction by decreasing the tethering effects of the parenchyma, whereas in COPD the increased cellular density in the submucosa would promote airway constriction by amplifying the effect of airway smooth muscle shortening on the caliber of the airways (29). The correlation observed in the pres-

ent study between submucosal cellular density and reduced expiratory flow supports this hypothesis.

In conclusion, smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation have an increased number of goblet cells and inflammatory cells in the epithelium of peripheral airways. In addition, they have an increased cellular density in the submucosal as compared with the adventitial region. The functional role of these cells located in the epithelium and in the submucosa still remains to be investigated.

**Acknowledgment:** The writers thank P. Bortolami, I. Adinolfi, and L. Zedda for their technical assistance and C. A. Drace-Valentini and G. Fulgeri for editing the manuscript.

## References

- Hogg, J. C., P. T. Macklem, and W. M. Thurlbeck. 1968. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 278:1355–1360.
- Cosio, M., H. Ghezzi, J. C. Hogg, R. Corbin, M. Loveland, J. Dosman, and P. T. Macklem. 1977. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N. Engl. J. Med.* 298:1277–1281.
- Cosio, M. G., K. A. Hale, and D. E. Niewoehner. 1980. Morphologic and morphometric effects of prolonged cigarette smoking on the small airways. *Am. Rev. Respir. Dis.* 122:266–271.
- Niewoehner, D. E., J. Kleinerman, and D. B. Rice. 1974. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N. Engl. J. Med.* 291:755–758.
- Berend, N., J. L. Wright, W. M. Thurlbeck, G. E. Marlin, and A. J. Woolcock. 1981. Small airway disease: reproducibility of measurements and correlation with lung function. *Chest* 79:263–268.
- Wright, J. L., L. M. Lawson, P. D. Pare, S. Kennedy, B. Wiggs, and J. C. Hogg. 1984. The detection of small airways disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 129:989–994.
- Hale, K. A., S. L. Ewing, B. A. Gosnell, and D. E. Niewoehner. 1984. Lung disease in long term cigarette smokers with and without chronic airflow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 130:718–721.
- Saetta, M., R. Finkelstein, and M. G. Cosio. 1994. Morphological and cellular basis for airflow limitation in smokers. *Eur. Respir. J.* 7:1505–1515.
- Saetta, M., A. Di Stefano, G. Turato, F. M. Facchini, L. Corbino, C. E. Mapp, P. Maestrelli, A. Ciaccia, and L. M. Fabbri. 1998. CD8<sup>+</sup> T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157:822–826.
- Lams, B. E. A., A. R. Sousa, P. J. Rees, and T. H. Lee. 1998. Immunopathology of the small-airway submucosa in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158:1518–1523.
- Bosken, C. H., J. Hards, K. Gatter, and J. C. Hogg. 1992. Characterization of the inflammatory reaction in the peripheral airways of cigarette smokers using immunohistochemistry. *Am. Rev. Respir. Dis.* 145:911–917.
- Grashoff, W. F. H., J. K. Sont, P. J. Sterk, P. S. Hiemstra, W. I. de Boer, J. Stolk, and H. J. M. van Krieken. 1997. Chronic obstructive pulmonary disease: role of bronchiolar mast cells and macrophages. *Am. J. Pathol.* 151:1785–1790.
- Reid, L. M. 1954. Pathology of chronic bronchitis. *Lancet* 1:275–278.
- Ebert, R. V., and M. J. Terracio. 1975. The bronchiolar epithelium in smokers: observations with the scanning electron microscope. *Am. Rev. Respir. Dis.* 111:4–11.
- Lumsden, A. B., A. McLean, and D. Lamb. 1984. Goblet and Clara cells of human distal airways: evidence for smoking induces changes in their numbers. *Thorax* 39:844–849.
- Macklem, P. T. 1998. The physiology of small airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157(Suppl.):S181–S183.
- Siafakas, N. M., P. Vermeire, N. B. Pride, P. Paoletti, J. Gibson, P. Howard, Y. C. Yernault, M. Decramer, T. Higenbottam, D. S. Postma, and J. Rees on behalf of the Task Force. 1995. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Respir. J.* 8:1398–1420.
- Saetta, M., A. Di Stefano, P. Maestrelli, G. Turato, M. P. Ruggieri, A. Roggeri, P. Calcagni, C. E. Mapp, A. Ciaccia, and L. M. Fabbri. 1994. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 150:1646–1652.
- Communauté Européenne du Carbon et de l'Acier. 1971. Aide-memoire of Spirographic Practice for Examining Ventilatory Function, 2nd ed. Industrial Health and Medicine, Luxemburg.
- Haley, K. J., M. E. Sunday, B. R. Wiggs, H. P. Kozakewich, J. J. Reilly, S. J. Mentzer, D. J. Sugarbaker, C. M. Doershuk, and J. M. Drazen. 1998. Inflammatory cell distribution within and along asthmatic airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158:565–572.
- Jeffery, P. K. 1991. Structure of the airway epithelium with particular emphasis on secretory cells. In E. Pozzi, editor. *Endothelial and Mucus Secreting Cells*. Masson, Milan. 157–172.
- Sobanyo, R. E., and J. Kleinerman. 1972. Morphometric studies in the bronchi of young smokers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 105:768–775.
- Niewoehner, D. E., J. Kleinerman, and B. D. Rice. 1974. Pathological changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N. Engl. J. Med.* 219:755–758.
- Nadel, J. A. 1991. Role of mast cell and neutrophil proteases in airway secretion. *Am. Rev. Respir. Dis.* 144(Suppl.):S48–S51.
- Saetta, M., G. Turato, F. M. Facchini, L. Corbino, R. E. Lucchini, G. Casoni, P. Maestrelli, C. E. Mapp, A. Ciaccia, and L. M. Fabbri. 1997. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156:1633–1639.
- Fournier, M., F. Lebargy, F. Le Roy Ladurie, E. Lenormand, and R. Pariente. 1989. Intraepithelial T-lymphocyte subsets in the airway of normal subjects and patients with chronic bronchitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 140:737–742.
- O'Shaughnessy, T. C., T. W. Ansari, N. C. Barnes, and P. K. Jeffery. 1997. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8<sup>+</sup> T lymphocytes with FEV<sub>1</sub>. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155:852–857.
- James, A. L., J. C. Hogg, L. A. Dunn, and P. D. Paré. 1988. The use of the internal perimeter to compare airway size and to calculate smooth muscle shortening. *Am. Rev. Respir. Dis.* 138:136–139.
- Lambert, R. K., B. R. Wiggs, K. Kuwano, J. C. Hogg, and P. D. Paré. 1993. Functional significance of increased airway smooth muscle in asthma and COPD. *J. Appl. Physiol.* 74:2771–2781.



# Ciliary Abnormalities in Bronchial Epithelium of Smokers, Ex-smokers, and Nonsmokers

FERNANDO VERRA, ESTELLE ESCUDIER, FRANÇOIS LEBARGY, JEAN FRANÇOIS BERNAUDIN, HUBERT DE CRÉMOUX, and JEAN BIGNON

Clinic of Chest Diseases and Laboratory of Electron Microscopy, Hôpital Intercommunal de Créteil, and the INSERM Unit 139 and LHPD Département d'Histologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France

Although respiratory changes induced by tobacco smoke have been extensively described, no study has focused on ciliary abnormalities associated with chronic smoking. Ciliary ultrastructure was studied in 37 adults with chronic sputum production (CSP) consisting of 13 current smokers (Group 1), 5 ex-smokers (Group 2), and 19 nonsmokers (Group 3). Five healthy nonsmokers constituted the control group (Group 4). Clinical and radiologic data and respiratory function tests were recorded. Acute respiratory infection was diagnosed by culture of tracheobronchial secretions obtained during bronchoscopy. Bronchial ciliated cells were obtained and processed for transmission electron microscopy. Within each group, the percentages of abnormal cilia were similar in patients with either chronic bronchitis or bronchiectasis and in patients with or without acute infection. The percentage of axonemal ultrastructural abnormalities (AUA) was higher in smokers ( $16.5\% \pm 2.7\%$ ) and ex-smokers ( $17.5\% \pm 7\%$ ) than in nonsmokers ( $5.2\% \pm 1\%$ ) or control subjects ( $0.7\% \pm 0.2\%$ ) ( $p < 0.0002$ ). The AUA were polymorphic, characteristic of acquired ultrastructural changes. These results suggest that chronic smoking may induce an increased number of abnormal cilia which could participate in impairment of tracheobronchial clearance and which appears to be independent of the etiology of CSP. **Verra F, Escudier E, Lebargy F, Bernaudin JF, de Crémoux H, Bignon J. Ciliary abnormalities in bronchial epithelium of smokers, ex-smokers, and nonsmokers. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:630-4.**

Chronic exposure to tobacco smoke is responsible for tracheobronchial epithelial changes associated with mucous cell and glandular hyperplasia (1). In humans, tobacco smoke is the main cause of chronic bronchitis with chronic sputum production (CSP) (1, 2). Although structural and ultrastructural changes in respiratory epithelium and mucous glands induced by chronic tobacco smoke have been extensively described (1, 3, 4), ciliary ultrastructural changes associated with chronic cigarette smoking have received little attention.

The exact role of mucociliary clearance impairment in the pathogenesis of CSP is not sufficiently understood. This impairment may lead to progression of chronic obstructive lung disease and may even facilitate the development of lung cancer (5-7). Damage to bronchial ciliated epithelium may impair mucociliary clearance, as observed in inherited ciliary diseases such as primary ciliary dyskinesia, as well as acquired airways diseases such as bronchiectasis or chronic bronchitis (8).

Exposure of animals to tobacco smoke has been shown to induce ciliary stasis with a subsequent decrease in mucociliary clearance (9), but the role played by ciliary abnormalities in the impairment of mucociliary clearance is still unclear (10, 11).

The cause of the poor mucociliary transport in symptomatic smokers is not known. It could be due to abnormal mucus rheo-

logical properties and airflow interaction, or a reduced number of cilia and/or ciliary dysfunction. In order to assess this last point, we studied the ultrastructural changes of respiratory cilia in 37 patients with CSP, comparing smokers and nonsmokers to determine whether significant ciliary abnormalities were observed and whether they could possibly constitute a determinant of mucociliary clearance impairment associated with chronic tobacco smoke.

## METHODS

The study population consisted of 42 adult subjects, 26 men and 16 women, 18 to 75 yr old (mean  $42.9 \pm 2.3$  yr): 37 patients with a history of CSP defined by sputum production on most days for at least three consecutive months for more than 2 successive years and five healthy nonsmoker adults constituting the control group.

In order to determine the grade of bronchopulmonary impairment, clinical data, respiratory function tests, standard chest x-ray films, and high-resolution computed tomographic (CT) scans were recorded. Acute respiratory infection was systematically tested by culture of tracheobronchial secretions obtained by simple aspiration from the tracheobronchial tree during fiberoptic bronchoscopy. Acute infection was defined as culture showing  $\geq 10^5$  CFU/ml. When cultures were  $\leq 10^4$  CFU/ml we considered bacterial colonization (12).

The 37 patients with CSP were divided into three groups according to their tobacco consumption: Group 1: 13 current smokers, Group 2: 5 ex-smokers, Group 3: 19 nonsmokers.

As acquired nasal ciliary ultrastructural abnormalities do not completely reflect bronchial ciliary changes (13), the ciliary study was carried out exclusively on bronchial ciliated cells. Samples were obtained from main bronchi preferentially from the left main bronchus. Bronchial brushing or biopsy from each subject during fiberoptic bronchoscopy was performed

(Received in original form February 2, 1994 and in revised form August 22, 1994)

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Fernando Verra, M.D., Ph.D., Unité de Pneumologie, Hôpital Henri Mondor, 94010 Créteil, France.

Am J Respir Crit Care Med Vol 151. pp 630-634, 1995

under local anesthesia (2% lidocaine) and was submitted to ultrastructural study of cilia.

Tissue samples were fixed with 2.5% glutaraldehyde in 0.045 M cacodylate buffer, pH 7.4, for 2 h at 4°C. They were then postfixed by osmic acid, OsO<sub>4</sub>, and processed routinely for transmission electron microscopy analysis. Ultrathin sections were studied with a final magnification of × 60,000. Cross sections through the body of ciliary shafts from different cells were analyzed in each specimen in order to study the internal axonemal structure according to a quantitative method previously described (14). Briefly, dynein arms, radial spokes, and nexin links were considered to be absent from a section if the particular structure was missing in at least six of the nine peripheral doublets. To facilitate the definition of axonemal abnormalities, the radial spokes and nexin links were considered together under the term "peripheral junctions." The central structures (central microtubules and central sheath) were termed "central complex." Results were expressed in terms of the number of cilia with abnormal axonemal ultrastructures as a percentage of the total number of cilia analyzed. The results of the various specific structural axonemal abnormalities were expressed in the same way.

This study was accepted by the local ethics committee.

### Statistical Analysis

Multiple comparisons of the data were performed with the Kruskal-Wallis H test. Comparisons between two groups were performed with the Mann-Whitney U test. All results are expressed as the mean ± standard error of the mean (SEM). A p value < 0.05 was considered significant.

## RESULTS

### Clinical Characteristics

The clinical characteristics of the various patient groups were as follows:

**Group 1:** Thirteen current smokers with a mean age of 41.46 ± 4.16 yr, and a mean cumulative cigarette consumption of 25.3 ± 4.5 pack-years.

Standard chest X-ray film and CT scan confirmed diffuse bronchiectasis in six patients. For the other seven patients, in the absence of radiologic bronchiectasis, the diagnosis of chronic bronchitis was retained. In 4 of 13 patients (including two with bronchiectasis) clinical evidence of acute tracheobronchial infection was found. Results of respiratory function tests are given in Table 1.

**Group 2:** Five ex-smokers with at least 5 yr from smoking cessation, with a mean age of 48.2 ± 7.57 yr and a mean cumulative cigarette consumption of 10 ± 1.97 pack-years.

Standard chest X-ray film and CT scan confirmed diffuse bronchiectasis in all cases. Clinical evidence of acute tracheobronchial infection was found in two of five patients. Results of respiratory function tests are given in Table 1.

**Group 3:** Nineteen nonsmokers, with a mean age of 46.47 ± 3.1 yr.

Standard chest X-ray film and CT scan confirmed diffuse bronchiectasis in all cases but one. Clinical evidence of tracheobronchial infection was found in 9 of 19 patients. Results of respiratory function tests are given in Table 1.

**Group 4:** Five healthy nonsmoker subjects (control group), with a mean age of 27.8 ± 5.14 yr, without evidence of infection. Results of respiratory function tests are given in Table 1.

### Ciliary Study

A total of 4,292 ciliary transverse sections were studied in the 37 symptomatic patients. In 13 smoker patients, 1,536 cilia from 300 cells were studied; in the five ex-smokers, 440 cilia from 88 cells were studied; and in nonsmoker patients, 2,476 cilia from 495 cells were examined. In the control group (five subjects), 1,136 cilia from 227 cells were studied.

TABLE 1  
RESPIRATORY FUNCTION TEST IN PATIENTS WITH CHRONIC SPUTUM PRODUCTION AND IN CONTROL SUBJECTS\*

	Smokers	Ex-smokers	Nonsmokers	Control Subjects
FVC, %	84.9 ± 6.5	85.2 ± 10.9	85.6 ± 4.9	96.6 ± 6.7
FEV <sub>1</sub> , %	65.6 ± 8.5	66.8 ± 14.9	68.7 ± 6.1	88.8 ± 6.5
FEV <sub>1</sub> /FVC	0.59 ± 0.05	0.66 ± 0.1	0.66 ± 0.04	0.78 ± 0.02
TLC, %	95.2 ± 5	92 ± 9.3	94.6 ± 3.1	94.2 ± 5.6
RV, %	128 ± 14.3	108.4 ± 9.1	110 ± 5.6	90.2 ± 3.4
PaO <sub>2</sub> , mm Hg	82.1 ± 4.9	72.6 ± 4.3	79 ± 3.2	95.4 ± 3.7

Definition of abbreviations: FVC = forced vital capacity; FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in one second; FEV<sub>1</sub>/FVC = ratio between FEV<sub>1</sub> and FVC; TLC = total lung capacity; RV = residual volume; PaO<sub>2</sub> = arterial oxygen partial pressure.

\* No statistical difference was observed between the groups for any of the parameters on Kruskal-Wallis H test. Volumes and capacities are expressed as a percentage of predicted values.

In patients in Group 1, a Mann-Whitney U test demonstrated no significant difference in the mean number of ciliary ultrastructural abnormalities between patients with chronic bronchitis (16% ± 4.4%) and patients with bronchiectasis (17.25% ± 3%) or in patients with and without acute infection (11.87% ± 1.73% and 18.66% ± 3.59%, respectively), and the data of this group were therefore combined (Figure 1).

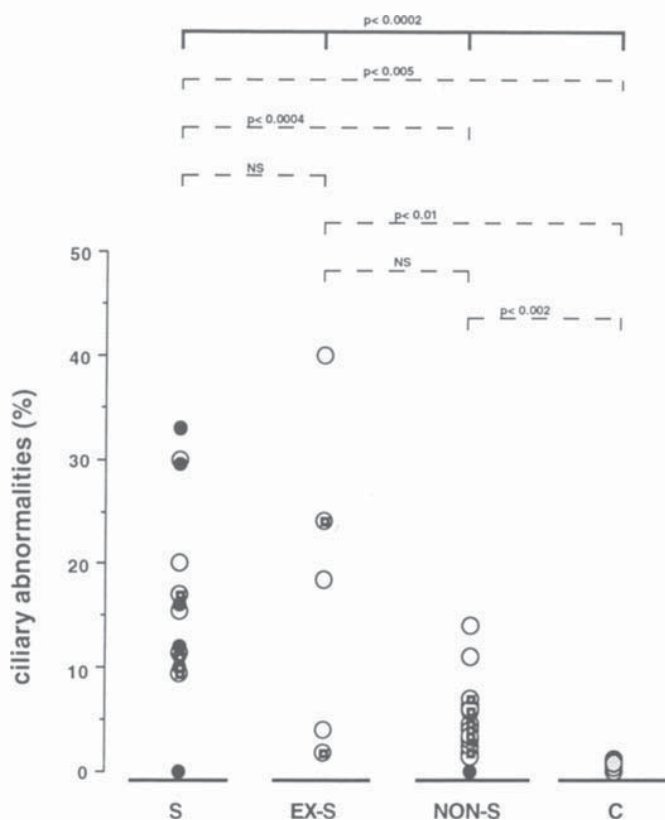


Figure 1. Ultrastructural ciliary abnormalities (%) in smoker (S), ex-smoker (EX-S), and nonsmoker (NON-S) patients and healthy nonsmoker control subjects (C). Multiple comparison was made with Kruskal-Wallis H test and comparison between two groups were made with Mann-Whitney U test. Open circles, bronchiectatic patients; solid circles, chronic bronchitis patients; open squares, infected patients; gray circles, control subjects.

In Group 2, the percentages of axonemal ultrastructural abnormalities (AUA) were 1.8% and 24% in the two patients with acute infection and 4%, 18.5%, and 40% in the three patients without acute infection (Figure 1).

In patients in Group 3, a Mann-Whitney U test demonstrated no significant difference in the mean number of ciliary ultrastructural abnormalities between patients with and without acute infection ( $3.95\% \pm 0.52\%$  and  $6.3\% \pm 1.61\%$ , respectively), and the data of this group were therefore combined (Figure 1).

The mean percentage of AUA was  $16.53\% \pm 2.66\%$  in Group 1 and  $17.66\% \pm 6.99\%$  in Group 2, as opposed to patients of Group 3 and Group 4 in whom the percentage of ciliary abnormalities was  $5.18\% \pm 0.9\%$  and  $0.7\% \pm 0.2\%$  AUA, respectively ( $p < 0.0002$ ) (Figure 1). The analysis by two groups showed a statistical difference ( $p < 0.01$ ) between the groups except between smokers and ex-smokers and between ex-smokers and nonsmokers (Figure 1).

The ciliary orientation was misaligned in seven patients in Group 1, one patient in Group 2, and two patients in Group 3.

The results of the various qualitative ciliary abnormalities are summarized in Table 2.

## DISCUSSION

The present study describes nonspecific acquired changes of the normal ciliary ultrastructural pattern that appear to be associated with chronic tobacco smoke.

Cilia have been reported to be abnormal in about 3 to 5% of healthy individuals (15,16), but very few studies have been carried out on ultrastructural abnormalities induced by tobacco smoke. Reznik-Schüller (7) described nonspecific abnormalities of the respiratory epithelium of hamsters exposed *in vivo* to cigarette smoke consisting of cytoplasmic surface projections and disarranged basal bodies. Lungarella and coworkers (17) investigated the ciliary abnormalities associated with chronic bronchitis in 18 patients; they found 8 to 28% of abnormal cilia. No significant difference was noted between 14 smokers and 4 nonsmokers. The three main abnormalities were giant cilia with complete or incomplete axonemes, lack of either peripheral or central doublet microtubules, and compound cilia. There was no evidence of a lack of dynein arm, radial spokes, or nexin links. Rossman and coworkers (16), in a series of asymptomatic smokers and nonsmokers found 4% of atypical cilia exhibiting peripheral or central microtubule defects and compound cilia without any differences between these two groups.

The results of the present study show a significantly higher percentage of nonspecific ciliary ultrastructural abnormalities in bronchial samples from smokers than from nonsmokers. The dis-

crepancies between our results and other studies may be explained by the different populations investigated. We studied chronic bronchitis and bronchiectatic patients who were symptomatic with a history of chronic sputum production and a mean cumulative cigarette consumption of  $21 \pm 3.66$  pack-years. As in other studies, we found predominant ultrastructural abnormalities of peripheral and central microtubules. Nevertheless, partial lack of dynein arms and peripheral junction defects were also found in smokers and nonsmokers, but were not quantitatively important. Recently, Trevisani and colleagues (18) found heteromorphic ciliary abnormalities including dynein arm deficiencies in patients with chronic bronchitis and in asymptomatic smokers. This is not surprising because similar qualitative defects are also found in normal subjects (15).

Within each group, no statistical differences were found between AUA of patients with chronic bronchitis or bronchiectasis, or between patients with or without acute respiratory infection. The main difference between patients in the various groups was smoking habits. Why tobacco smoke produces a higher percentage of abnormal cilia is unknown. There is evidence to suggest that the toxic components of tobacco smoke on biologic activity are present in both the gaseous and particulate phases, whereas the mutagenic constituents are primarily found in the particulate phase (19). Curvall and associates (20) investigated the biologic activity of cigarette smoke condensate using *in vitro* tests and demonstrated its genotoxicity and cytotoxicity. They found a mutagenic effect and induction of sister chromatid exchanges induced by cigarette smoke condensate, the nonvolatile fraction and acid and phenol subfractions of the semivolatile fraction. Cytotoxic effects consisting of inhibition of cell growth, inhibition of oxidative metabolism, membrane damage, and ciliotoxicity were also found.

It is possible that inflammatory cells and mediators recruited by tobacco smoke may also be responsible for such alterations in symptomatic smoking patients. Proteases produced by stimulated polymorphonuclear leukocytes in areas of inflammation are associated with tissue injury. Nonspecific ciliary changes have been observed in animals after intratracheal instillation of elastase (21) and chronic bronchitis patients have increased elastolytic activity in bronchopulmonary fluids. (22). These findings support the idea that proteases released during the inflammatory process may be at least partially responsible for epithelial changes including ciliary abnormalities. On the other hand, oxidants released from tobacco smoke or from white cells may participate in the production of these abnormalities. Cytoskeletal and morphologic changes consisting of swelling of the mitochondria, smooth endoplasmic reticulum, and loss of microtubules have been observed in association with hydrogen peroxide (23). Oxidant agents may mediate cell injury via lipid peroxidation of the cell membrane (24) or protein denaturation by formation of disulfide bonds (25). Cigarette smoke contains two classes of free radicals, one in the gas phase and one in tar. The principal tar radical has been identified as a quinone-hydroquinone. This polymer is capable of reducing molecular oxygen to produce superoxide, eventually leading to hydrogen peroxide and hydroxyl radicals. Hydrogen peroxide is also produced by stimulated polymorphonuclear leukocytes in areas of inflammation and is associated with tissue injury (26). More recently, it has been found that exposure of tracheal explants to cigarette smoke *in vitro* is associated with histochemical evidence of continuing production of both hydrogen peroxide and superoxide anion at the apical cell membrane (27).

Reversibility to a more normal pattern of cytomorphology of airways cells after smoking cessation (28) as well as a gradual return to normal ciliary ultrastructure after acute viral respiratory injury (29) were observed. In our study, three of five ex-smoker

TABLE 2

VARIOUS ULTRASTRUCTURAL CILIARY ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH CHRONIC SPUTUM PRODUCTION AND IN CONTROL SUBJECTS\*

	Smokers	Ex-smokers	Nonsmokers	Control Subjects	p Value
ODA	$3.96 \pm 1.1$	$9 \pm 5.4$	$1.42 \pm 0.5$	$0.04 \pm 0.04$	$< 0.05$
IDA	$2 \pm 0.7$	$0.7 \pm 0.5$	$0.2 \pm 0.1$	0	$< 0.05$
CC	$10.1 \pm 2.2$	$10.46 \pm 3.7$	$2.82 \pm 0.6$	$0.38 \pm 0.2$	$< 0.001$
PJ	$3.9 \pm 1.8$	$0.38 \pm 0.3$	$0.46 \pm 0.2$	0	NS
PMT	$5.13 \pm 1.8$	$4.62 \pm 2.4$	$1.82 \pm 0.4$	$0.3 \pm 0.1$	NS

Definition of abbreviations: ODA = outer dynein arm; IDA = inner dynein arm; CC = central complex; PJ = peripheral junction; PMT = peripheral microtubules.

\* Significance on Kruskal-Wallis H test. Values are expressed in terms of the number of cilia exhibiting a particular abnormality among the total number of cilia analyzed.

patients had a high percentage of ultrastructural ciliary abnormalities (40%, 24%, and 18.5%), whereas the maximal percentage of ultrastructural abnormalities in nonsmokers was 14%. We failed to find any studies on reversibility of tobacco-induced ciliary ultrastructural changes after smoking cessation, but in neonatal rat tracheas and fetal mouse lungs grown *in vitro*, 3,4-benzopyrene and cigarette smoke condensate induced increased proliferation of epithelial cells associated with a loss of secretory activity and ciliary function; these changes persisted in the absence of these substances in explants transferred to a control medium (30). Although our finding needs further investigation, this observation in some ex-smoker patients suggests that chronic tobacco smoke irritation may impair normal ciliogenesis mechanisms and lead to permanent nonspecific ultrastructural defects of cilia via phenotypic alteration of ciliated cells. *In vivo* cytogenic effects consisting of both structural and numerical chromosome changes with chromatid-type deletion, and hypoploid and hyperploid cells have been shown on alveolar macrophages of rats exposed to tobacco smoke (31), but it is not known whether these changes are reversible after smoking cessation. Damage observed in alveolar macrophages is indicative of potential cellular damage in other lung cell types such as ciliated cells.

The question of whether the damage to the mucociliary apparatus is involved in the pathogenesis of obstructive airway disease remains unanswered. Although the pattern of distribution of inhaled particles seems to play a role in the rate of mucociliary clearance, impairment of tracheobronchial clearance has been found in patients with obstructive lung disease and CSP (32). Patients with chronic airway disease show squamous metaplasia associated with more goblet cells and fewer ciliated epithelial cells that may be responsible for damage of the mucociliary escalator (33). On the other hand, changes in periciliary fluid or in quantitative production and rheologic properties of tracheobronchial mucus in obstructive lung disease patients and symptomatic smokers have also been suspected to impair mucociliary transport (8, 34). The role of tobacco smoke in mucociliary clearance is not clear. Thomson and colleagues (10) did not find any significant difference in the clearance rates among smokers, nonsmokers, and ex-smokers, in either healthy or symptomatic subjects. Similarly, Stanley and colleagues (11) found a similar ciliary beat frequency in current smokers and in nonsmokers after acute exposure to tobacco smoke, although mucociliary clearance was impaired in the smoker group, suggesting that defective clearance was not due to decreased ciliary beat frequency. As only 17% of bronchial cilia are abnormal in smoking patients with CSP, it is not surprising that the ciliary beat frequency remains normal.

Another important point concerns whether abnormal ultrastructural cilia have normal movement. It has been demonstrated that abnormal cilia may be dyskinetic with an ineffective stroke (16). On the other hand, the orientation of the central pairs is a useful marker for determining whether ciliary beat will be coordinated (35). Whether the cilia with abnormal ultrastructure found in the present study are able to beat with an effective movement is unknown; nevertheless, the abnormalities observed suggest possible functional defects affecting the efficacy of mucus transport on the surface of bronchial epithelium.

On the basis of the results of the present study, we conclude that higher percentages of nonspecific ciliary abnormalities were associated with chronic tobacco smoke in patients with CSP and may be at least partially responsible for the impairment of mucociliary clearance in this population.

The nonreversibility of ultrastructural ciliary damage in some ex-smokers, even after a long period of smoking cessation, as-

sociated with persistence of respiratory symptoms constitutes an area for further investigation, particularly to confirm the molecular basis of phenotypic alterations.

**Acknowledgment:** The writers thank Ms. E. Benacquista and Ms. G. d'Amour for their assistance in the preparation of this manuscript.

## References

1. Auerbach, O., E. C. Hammond, and L. Garfinkel. 1979. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking. *N. Engl. J. Med.* 300:381-386.
2. Holland, W. W., and L. Reid. 1965. The urban factor in chronic bronchitis. *Lancet* 1:445-448.
3. Jeffery, P. K. 1992. Cigarette-smoke induced goblet cell hyperplasia and mucosal permeability in the rat: a synopsis of the effects of *N*-acetylcysteine, *s*-carboxymethylcysteine and budesonide. *Eur. Respir. Rev.* 2:23-26.
4. Peters, E. J., R. Morice, S. E. Benner, S. Lippman, J. Lukeman, J. S. Lee, J. Y. Ro, and W. Hong. 1993. Squamous metaplasia of the bronchial mucosa and its relationship to smoking. *Chest* 103:1429-1432.
5. Mossberg, B. 1980. Mucociliary transport in chronic bronchitis. *Eur. J. Respir. Dis.* 61(Suppl. 108):37-39.
6. Auerbach, O., E. C. Hammond, D. Kirmann, and L. Garfinkel. 1970. Effects of cigarette smoking on dogs. II. Pulmonary neoplasm. *Arch. Environ. Health* 21:754-768.
7. Reznik-Schüller, H. 1975. Ciliary alterations in hamster respiratory tract epithelium after exposure to carcinogenes and cigarette smoke. *Cancer Lett.* 1:7-13.
8. Sleight, M. A., J. R. Blake, and N. Liron. 1988. The propulsion of mucus by cilia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 137:726-741.
9. Kaminski, E. J., O. E. Fancher, and J. C. Calandra. 1968. In vivo studies of the ciliostatic effects of tobacco smoke. *Arch. Environ. Health* 16:188-193.
10. Thomson, M. L., and D. Pavia. 1973. Long-term tobacco smoking and mucociliary clearance. From the human lung in health and respiratory impairment. *Arch. Environ. Health* 26:86-89.
11. Stanley, P. J., R. Wilson, M. A. Greenstone, L. MacWilliam, and P. J. Cole. 1986. Effect of cigarette smoking on nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency. *Thorax* 41:519-523.
12. Jordan, E. W., G. A. Wong, and P. D. Hoepflich. 1976. Bacteriology of the lower respiratory tract as determined by fiber-optic bronchoscopy and transtracheal respiration. *J. Infect. Dis.* 134:428-435.
13. Verra, F., J. Fleury-feith, M. Boucherat, M. C. Pinchon, J. Bignon, and E. Escudier. 1993. Do nasal ciliary changes reflect bronchial changes? An ultrastructural study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 147:908-913.
14. Houman, A., M. C. Pinchon, E. Escudier, and J. F. Bernaudin. 1985. Ultrastructural abnormalities of respiratory cilia. Descriptive and quantitative study of respiratory mucosa in a series of 33 patients. *Virchows Arch.* 48:87-95.
15. Nielsen, M. H., M. Pedersen, B. Christensen, and N. Mygind. 1983. Blind quantitative electron microscopy of cilia from patients with primary ciliary dyskinesia and from normal subjects. *Eur. J. Respir. Dis.* 64(Suppl. 127):19-30.
16. Rossman, C. M., R. M. K. W. Lee, J. B. Forrest, and M. T. Newhouse. 1984. Nasal ciliary ultrastructure and function in patients with primary ciliary dyskinesia compared with that in normal subjects and in subjects with various respiratory diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 129:161-167.
17. Lungarella, G., L. Fonzi, and G. Ermini. 1983. Abnormalities of bronchial cilia in patients with chronic bronchitis. An ultrastructural and quantitative analysis. *Lung* 161:147-156.
18. Trevisani, L., S. Sartori, M. R. Bovolenta, M. Mazzoni, P. Pazzi, S. Putinati, and A. Potena. 1992. Structural characterization of the bronchial epithelium of subjects with chronic bronchitis and asymptomatic smokers. *Respiration* 52:136-144.
19. Schmeltz, I., D. Hoffman, and E. L. Wynder. 1974. Toxic and tumorigenic agents in tobacco smoke. Analytical methods and modes of origin. *Ann. Conf. Trace Substances in Environ. Health Proc.* 8:281-295.
20. Curvall, M., C. R. Enzell, T. Jansson, B. Pettersson, and M. Thelestam. 1984. Evaluation of biological activity of cigarette-smoke condensate fractions using six *in vitro* short-term tests. *Toxicol. Environ.* 14:163-180.
21. Lungarella, G., L. Fonzi, and E. Pacini. 1980. Atypical cilia in rabbit bronchial epithelial cells induced by elastase: an ultrastructural study. *J. Pathol.* 131:379-383.
22. Hayem, A., A. Scharfman, A. Laine, J. J. Laffite, and B. Sablonniere. 1980. Protease and anti-protease in bronchoalveolar lavage. *Clin. Respir. Physiol.* 16(Suppl):247-258.
23. Hinshaw, D. B., L. A. Sklar, B. Bohl, I. U. Schraufstatter, P. A. Hyslop, M. W. Rossi, R. G. Spragg, and C. G. Cochrane. 1986. Cytoskeletal

- and morphologic impact of cellular oxidant injury. *Am. J. Pathol.* 123:454-464.
24. Riely, C. A., G. Cohen, and M. Liberman. 1974. Ethane evolution: a new index of lipid peroxidation. *Science* 183:208-210.
  25. Badwey, J. A., and M. L. Karnovsky. 1980. Active oxygen species and the functions of phagocytic leukocytes. *Am. Rev. Biochem.* 49:695-726.
  26. Martin, W. J. 1984. Neutrophils kill pulmonary endothelial cells by hydrogen peroxide dependent pathway. *Am. Rev. Respir. Dis.* 130:209-213.
  27. Hobson, J., J. Wright, and A. Chrug. 1991. Histochemical evidence for generation of active oxygen species on the apical surface of cigarette-smoke-exposed tracheal explants. *Am. J. Pathol.* 139:573-580.
  28. Swan, G. E., J. E. Hodgkin, T. Roby, C. Mittman, N. Jacobo, and J. Peters. 1992. Reversibility of airways injury over a 12-month period following smoking cessation. *Chest* 101;3:607-612.
  29. Carson, J. L., A. M. Collier, and S. Shih-Chin. 1985. Acquired ciliary defects in nasal epithelium of children with acute viral upper respiratory infections. *N. Engl. J. Med.* 312:463-468.
  30. Lasnitzki, I., and W. Bollag. 1987. Prevention and reversal by non-polar arotinoid of 3,4-benzpyrene- and cigarette smoke condensate-induced hyperplasia and metaplasia of rodent respiratory epithelia grown in vitro. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 23(6);861-865.
  31. Rithidech, K., B. T. Chen, J. L. Mauderly, E. B. Whorton, and A. L. Brooks. 1989. Cytogenetic effects of cigarette smoke on pulmonary alveolar macrophages of the rat. *Environ. Mol. Mutagen.* 14:27-33.
  32. Lourenço, R. V., R. Loddenkemper, and R. W. Carton. 1972. Patterns of distribution and clearance of aerosols in patients with bronchiectasis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 106:857-866.
  33. Riise, G. C., S. Larsson, and B. A. Anderson. 1992. A bronchoscopic brush biopsy study of large airway mucosal pathology in smokers with chronic bronchitis and in healthy non-smokers. *Eur. Respir. J.* 5:382-386.
  34. Wanner, A. 1990. The role of mucus in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 97(Suppl. 2):115-155.
  35. Rutland, J., R. V. de lough, and J. A. P. Turner. 1979. Random ciliary orientation: a cause of respiratory tract disease. *N. Engl. J. Med.* 300:53-56.

### **Safety and Tolerability of Comprehensive Research Bronchoscopy in COPD: Results from the SPIROMICS Bronchoscopy Sub-Study**

J. Michael Wells, MD, MSPH<sup>1,2,3</sup>; Douglas A. Arenberg, MD<sup>4</sup>; Igor Barjaktarevic, MD, PhD<sup>5</sup>; Surya P. Bhatt, MD, MSPH<sup>1,2,20\*</sup>; Russell P. Bowler, MD, PhD<sup>6,7</sup>; Stephanie A. Christenson, MD, MAS<sup>8</sup>; David J. Couper, PhD<sup>9</sup>; Mark T. Dransfield, MD<sup>1,2,3</sup>; MeiLan K. Han, MD, MS<sup>4</sup>; Eric A. Hoffman, PhD<sup>10</sup>; Robert J. Kaner, MD<sup>11</sup>; Victor Kim, MD<sup>12</sup>; Eric Kleerup, MD<sup>13</sup>; Fernando J. Martinez, MD, MS<sup>11</sup>; Wendy C. Moore, MD<sup>13</sup>; Sarah L. O'Beirne, MD, PhD<sup>11</sup>; Robert Paine III, MD<sup>14, 15</sup>; Nirupama Putcha, MD<sup>16</sup>; Sanjeev M. Raman, MD<sup>14</sup>; R. Graham Barr MD, PhD<sup>17</sup>; Stephen I. Rennard, MD<sup>18</sup>; Prescott G. Woodruff, MD, MPH<sup>8,\*\*</sup>; Jeffrey L. Curtis, MD<sup>4,19,\*\*</sup>

<sup>1</sup>University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL; <sup>2</sup>UAB Lung Health Center; <sup>3</sup>Birmingham VA Medical Center; <sup>4</sup>University of Michigan, Ann Arbor, MI; <sup>5</sup>University of California at Los Angeles, Los Angeles, CA; <sup>6</sup>National Jewish Health, Denver, CO; <sup>7</sup>University of Colorado at Denver, Aurora, CO; <sup>8</sup>University of California at San Francisco, San Francisco, CA; <sup>9</sup>University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC; <sup>10</sup>University of Iowa, Iowa City, IA; <sup>11</sup>Weill Cornell Medicine, New York, NY; <sup>12</sup>Temple University, Philadelphia, PA; <sup>13</sup>Wake Forest University, Winston-Salem, NC; <sup>14</sup>University of Utah, Salt Lake City, UT; <sup>15</sup>Salt Lake City VA Medical Center, Salt Lake City, UT; <sup>16</sup>Johns Hopkins University, Baltimore, MD; <sup>17</sup>Columbia University, New York, NY; <sup>18</sup>IMED Biotech Unit, AstraZeneca, Cambridge, UK and University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE; <sup>19</sup>VA Ann Arbor Healthcare System, Ann Arbor, MI; <sup>20</sup>Associate Editor; *AnnalsATS*

\*Participation complies with American Thoracic Society requirements for recusal from review and decisions for authored works

\*\*denotes co-senior authorship

#### **Corresponding Author:**

J. Michael Wells, MD  
1900 University Blvd, THT 422  
Birmingham, AL 35294  
Phone: 205-934-6047; Fax: 205-934-1446  
jmwells@uabmc.edu

**Author Contributions:** JMW had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and accuracy of the analysis. PGW chaired the Bronchoscopy committee that developed the original protocol, along with committee members (RJK, EK, WCM, JLC). JMW and JLC contributed to the conception and design of the statistical analysis. JMW, DAA, IB, RPB, DJC, EK, RK, WCM, and PGW contributed to the acquisition of the data. JMW and JLC contributed to the drafting of the manuscript. All authors contributed to revisions of the manuscript for critically important intellectual content and approved this version of the manuscript to be published.

**Funding:** K08 HL123940 to JMW; Merit Review I01 CX000911 to JLC. SPIROMICS (Subpopulations and Intermediate Outcomes in COPD Study) is funded by contracts from the NHLBI (HHSN268200900013C, HHSN268200900014C, HHSN268200900015C,

HHSN268200900016C, HHSN268200900017C, HHSN268200900018C, HHSN2682009000019C, and HHSN268200900020C), supplemented by contributions made through the Foundation for the National Institutes for Health from AstraZeneca; Bellerophon Therapeutics; Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Chiesi Farmaceutici SpA; Forest Research Institute, Inc.; GSK; Grifols Therapeutics, Inc.; Ikaria, Inc.; Nycomed GmbH; Takeda Pharmaceutical Company; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Regeneron Pharmaceuticals, Inc.; and Sanofi.

**Word Count:** 3716

**Abstract**

**Rationale:** There is an unmet need to investigate the lower airways in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) to define pathogenesis and to identify potential markers to accelerate therapeutic development. Although bronchoscopy is well-established to sample airways in various conditions, a comprehensive COPD research protocol is not currently published.

**Objectives:** To evaluate the safety and tolerability of a comprehensive research bronchoscopy procedure suitable for multicenter trials and to identify factors associated with adverse events.

**Methods:** We report the detailed methodology used to conduct the bronchoscopy used in the Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD study (SPIROMICS). The protocol entailed collection of tongue scrapings and oral rinses as well as bronchoscopy with airway inspection, bronchoalveolar lavage (BAL), protected brushings, and endobronchial biopsies. Visual airway characteristics were graded on a scale of 0 (normal appearance) to 3 (severe abnormality) in four domains: erythema, edema, secretions, and friability. Adverse events were defined as events requiring intervention. Logistic regression modeling assessed associations between adverse event occurrence and key variables.

**Results:** We enrolled 215 participants, who were  $61 \pm 9$  years old, 71% White race, 53% male, and had a post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>  $89 \pm 19\%$  predicted. Self-reported asthma was present in 22% of bronchoscopy participants. Oral samples were obtained in  $\geq 99\%$  of participants. Airway characteristics were recorded in 99% and were most-often characterized as free of edema (61.9%) and fewer than 50% reported secretions, friability, or erythema. BAL yielded  $111 \pm 57$  mL (50%) of the  $223 \pm 65$  mL infusate, brushes were completed in 98%, and endobronchial biopsies



were performed in 82% of procedures. Adverse events requiring intervention occurred in 14/208 (6.7%) of bronchoscopies. In logistic regression models, female sex (RR 1.10, 95% CI 1.02-1.19), self-reported asthma (RR 1.17, 95%CI 1.02-1.34), bronchodilator reversibility (RR 1.17; 95%CI 1.04-1.32), COPD (RR 1.10, 95%CI 1.02-1.20), FEV<sub>1</sub> (RR 0.97, 95%CI 0.95-0.99), and secretions (RR 1.85, 1.08-3.16) or friability (RR 1.64, 95%CI 1.04-2.57) observed during bronchoscopy were associated with adverse events.

**Conclusions:** A research bronchoscopy procedure that includes oral sampling, BAL, endobronchial biopsy, and brushing can be safely performed. Airway characteristics during bronchoscopy, demographics, asthma or COPD, and lung function may convey increased risk for procedure-related events necessitating intervention.

**Abstract Word Count:** 350

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic, heterogeneous disease characterized by progressive airflow limitation and altered inflammation. Previous estimates of worldwide COPD prevalence exceeded 174 million adults (1), although a recent nationally representative study estimated 100 million cases (mostly undiagnosed) in 2015 in China alone (2). In the absence of medical therapies proven to arrest disease progression, morbidity and mortality from COPD continue to increase (3). Thus, there is a critical unmet need to investigate the lower airways in COPD safely and accurately, both to improve understanding of pathogenesis and to identify potential surrogate biomarkers to accelerate therapeutic development.

Bronchoscopy is a well-established technique to sample airway disease (4-8). However, although clinically-indicated bronchoscopy is performed routinely in individuals with COPD and research bronchoscopies are widely performed, a comprehensive research bronchoscopy protocol has not been published. We hypothesized that a comprehensive bronchoscopy procedure that entails tongue scraping, oral rinse, bronchoalveolar lavage (BAL), bronchial brushings, and endobronchial biopsies would be safe and well-tolerated among individuals with COPD. We also hypothesized that findings present during bronchoscopy would be associated with developing an adverse event. We tested these hypotheses using the Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD study (SPIROMICS) bronchoscopy sub-study.

## Methods

### Bronchoscopy Sub-study Design

The study design of SPIROMICS has been published (9). SPIROMICS and its Bronchoscopy Sub-Study were approved by the Institutional Review Boards at all participating medical centers. Enrolled SPIROMICS subjects were eligible if they provided additional informed consent to undergo research bronchoscopy and meet local site requirements for a bronchoscopy (e.g., any laboratory tests that were required by institutional policy to be administered prior to a bronchoscopy). Participants were excluded for any of the following conditions: age >80 years old, history of cardiac disease or other comorbid condition severe enough to increase risks significantly based on investigator discretion (including known allergies or intolerances to medications required to conduct the procedure);  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg or  $\text{SaO}_2 < 88\%$  on room air that qualified them for supplementary oxygen at rest; post-bronchodilator forced-expiratory volume in 1-second ( $\text{FEV}_1$ ) <30% predicted; or the use of warfarin or clopidogrel. Participants with self-reported cardiovascular disease were allowed to participate, however acute cardiac events (acute myocardial infarction, angina, coronary artery bypass surgery, balloon angioplasty, percutaneous coronary intervention, carotid revascularization, uncontrolled hypertension, or stroke/TIA) within the previous 6-months would be typical causes for exclusion. To ensure sufficient sizes of control groups for analysis, our enrollment strategy oversampled non-smoking healthy controls and smokers with preserved lung function. Anticipated enrollment goals were n=60 non-smokers (<1 pack-year tobacco; pre-bronchodilator  $\text{FEV}_1/\text{FVC} > 0.70$  and  $\text{FVC} > \text{LLN}$ ), n=100 smokers with normal lung function ( $\geq 20$

pack-year tobacco; post-bronchodilator  $FEV_1/FVC >0.70$  and  $FVC >LLN$ ),  $n=120$  mild/moderate COPD ( $\geq 20$  pack-year tobacco; post-bronchodilator  $FEV_1/FVC <0.70$ ;  $FEV_1 \geq 50\%$  predicted), and  $n=20$  severe COPD ( $\geq 20$  pack-year tobacco; post-bronchodilator  $FEV_1/FVC <0.70$ ;  $FEV_1 <50\%$  predicted but  $>30\%$  predicted).

### **Bronchoscopy Setup**

All participating study centers underwent a training and oversight meeting. Bronchoscopists and technicians attended an in-person training session that reviewed the study protocol, outlined safety procedures, and instructed the research team on all aspects of specimen collection as well as sample handling. Technicians were certified in specimen processing. The first five bronchoscopies completed at each site were performed in subjects with a post-bronchodilator  $FEV_1 >50\%$  predicted. The data from these were reviewed by an oversight committee prior to granting the site authorization to continue to recruit participants for additional bronchoscopies. The oversight committee reviewed all adverse events during the study.

At an initial visit before bronchoscopy, we confirmed eligibility, discussed the rationale and risks of the procedure, obtained informed consent, and performed a targeted history and physical by a physician. That visit also included a blood draw for safety laboratory testing as required by the individual medical centers, and collection of an induced sputum specimen, which was processed entirely for flow cytometric analysis (10).

For the bronchoscopy visit, approximately 2-4 weeks later, participants were instructed to fast for at least 8 hours before the procedure, and to have an adult available to accompany

them home. For sample collection, we prepared upper airway anesthesia solutions containing 1%, 2%, or 4% lidocaine using center-specific protocols. Total lidocaine dosing for the procedure was limited to 600 mg or 9 mg/kg, whichever was less (11, 12). For use as a BAL solution, a 500 mL bag of 0.9% sodium chloride was pre-warmed to 37°C in a distilled water bath and subsequently administered using 60 mL syringes. Specimen traps were placed on ice. Endobronchial biopsies were performed using Olympus #FB-231D.A forceps. Disposable microbiology brushes (ConMed Catalog #130) and cytological brushings (ConMed Catalog #149) were used for sample collection for microbiome and cytological analysis, respectively.

### **Oral and Tongue Specimen Collection**

Vital signs were performed, followed by optional FEV<sub>1</sub> measurement before and 15-minutes after delivering 4-puffs of albuterol to confirm FEV<sub>1</sub> >30% predicted. Before upper airway anesthesia, the tongue was scraped six times to accumulate debris on the curette, and then swirled in a specimen container as part of a sample for microbiome analysis. This process was repeated two additional times. The oral rinse procedure consisted of having the participant gargle 10 mL of sterile 0.9% sodium chloride for 20 seconds, followed by swishing in the mouth for 5 seconds and then spitting into the same specimen container used to collect tongue scrapings.

### **Bronchoscopy Procedure**

Following collection of oral samples, we initiated upper airway anesthesia using lidocaine. Sedatives/anxiolytics including fentanyl and midazolam were given intravenously in small

incremental doses as needed to achieve moderate sedation according to local policies and procedures. The use of supplemental oxygen and selection of the route of nasal versus oral entry were done in accordance to local policies and procedures. After the bronchoscope was introduced to the airways and passed the vocal cords, we performed a full airway inspection while providing lower airway topical anesthesia using lidocaine prior to any sample collection.

During the airway inspection, we graded overall airway appearance using a pre-specified scoring system (Table 1) based on bronchitis scoring (13).

Following airway inspection, we collected 3 protected brush specimens in a lower lobe bronchus. We then performed two separate wash/BALs in adjacent lung segments (with preference for the right middle lobe or lingula), using the same sequence of instillations of 0.9% sodium chloride and gentle manual (hand) suction by syringe to obtain lavage fluid. Wall suction was not used. The first 20 mL aliquot (which could be repeated once if no return) was considered the bronchial washing. It was followed by BAL, performed in the same location using 40 mL aliquots twice, then a single 50 mL aliquot. However, the 50 mL lavage was not performed if the combined volume from the 20 mL wash and the two 40 mL BAL were <15 mL. A second wash/BAL was performed in an adjacent lung segment in the same lobe using the same protocol for all participants, independent of BAL return from the initial lavage. Thus, the targeted total instilled volume of saline was 300 mL (with a theoretical maximum of 340 mL if both 20 mL wash maneuvers needed to be repeated), a larger amount than most commonly used in COPD subjects (14). The two separate bronchial washes were pooled into a single aliquot and the two BAL specimens were pooled into specifically designated lidocaine-free specimen traps on ice.

Next, 3 cytological brushes were deployed serially in the ipsilateral lower lobe bronchi at the segmental or sub-segmental carina. These brushes were processed immediately by a technician in the bronchoscopy suite. Finally, 8 endobronchial biopsies were performed from the 2<sup>nd</sup> through 5<sup>th</sup> order carinae in the contralateral lung, beginning in the lower lobe and proceeding proximally. Sample collection could be stopped at any point at the discretion of the bronchoscopist based on the research participant's tolerance of the procedure.

### **Sample Processing**

A schematic for the entire procedure including sample processing is shown in Supplemental Figure. We first reserved a 4.5mL aliquot of the neat wash and BAL specimens for microbiome analysis, which were frozen and shipped to the SPIROMICS Genomics and Informatics Core (GIC) at the University of North Carolina. Next, a trained technician performed a hemocytometry cell count, which was used to adjust the sample volumes for further processing. Aliquots of BAL and washings were reserved for cytocentrifugation to prepare differential cells counts (15). Portions of the BAL sample were reserved for isolation of alveolar macrophages by adherence, which were shipped to the GIC for RNA isolation, and for immunophenotyping as previously reported (10). Airway brushes were frozen and shipped to the GIC for RNA isolation and for microbiome analysis. Each brush tip was placed into a tube containing RNase-Free PBS on ice. To free cells from the brush, these tubes were vortexed on a low setting, followed by pooling of the cells from all three brushes and measurement of total and differential cell counts using 200  $\mu$ L of sample. The remainder of the pooled sample was centrifuged and the cell lysates were prepared for RNA isolation using QIAzol Lysis Reagent

(QIAGEN). Biopsies were allotted as follows: #1: snap frozen, #s 2-5: formalin, #6: snap frozen, #s 7-8: formalin. The snap-frozen samples were placed immediately into liquid nitrogen in the bronchoscopy suite and were later homogenized using QIAzol lysis reagent (Qiagen; Hilden, Germany). The fixed samples were subsequently processed for formalin fixation and paraffin embedding and used in histologic evaluation.

### Assessment for Adverse Events

All participants were monitored for  $\geq 2$  hours following administration of sedation. Vital sign measurement was performed every 15 minutes for the first hour and every 30 minutes thereafter until discharged. We measured FEV<sub>1</sub> between 1.5 and 2 hours following bronchoscopy. If post-procedure FEV<sub>1</sub> was  $< 90\%$  of the pre-procedure, pre-bronchodilator FEV<sub>1</sub>, then 2-4 puffs of albuterol were administered and spirometry was repeated. If the FEV<sub>1</sub> remained  $> 10\%$  lower than the pre-procedure FEV<sub>1</sub>, this was considered a significant FEV<sub>1</sub> decline and the investigator was alerted to consider therapy. Additionally, discharge criteria were assessed during the 2-hour post-procedure recovery period: 1) able to sip water without coughing; 2) heart rate  $< 100$  beats/minute; 3) FEV<sub>1</sub>  $> 90\%$  of pre-procedure FEV<sub>1</sub>; 4) able to ambulate without difficulty; 5) no apparent distress. If the participant fulfilled all of these criteria, they were discharged. At the time of discharge, all participants were given instructions to contact the on-call providers for rigors, purulent sputum production, hemoptysis, or dyspnea not promptly relieved by albuterol. All participants were contacted via telephone the day following bronchoscopy. We prospectively defined clinically relevant adverse events as adverse events that required the following interventions: pharmacologic treatment (i.e. administration



of bronchodilators, antibiotics, and/or corticosteroids), a new supplemental oxygen therapy requirement following bronchoscopy, or hospitalization for any reason.

### Statistical Analysis

Data are expressed as mean  $\pm$  standard deviation (S.D.) or the number of observations and relative frequency (%) for continuous or categorical variables, respectively. Bivariate analyses were conducted by using unpaired t-tests for continuous variables and Chi-square test for categorical variables for adverse events. To determine associations between factors and development of an adverse event requiring intervention, we performed logistic regression modeling to calculate risk ratios (RRs) representing the risk of an adverse event related to exposure variables. A P-value  $<0.05$  was considered statistically significant. All analyses were conducted using SPSS Version 23 (IBM).

### Results

#### Participants

We enrolled 215 participants (72% of goal  $n=300$ ) in the bronchoscopy sub-study, including  $n=27$  non-smokers,  $n=91$  smokers with normal lung function,  $n=89$  mild/moderate COPD, and  $n=8$  severe COPD. Participants were  $61\pm 9$  years old, 71% White race, 53% male, and had a post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>  $89\pm 19\%$  predicted. As compared to the SPIROMICS cohort as a whole (15), participants in the bronchoscopy sub-study were younger and had higher FEV<sub>1</sub> percent predicted. Race and sex-based demographics were similar. Any history of asthma was self-

reported in 22% of the cohort; other comorbidities and clinical features are detailed in Table 2 and Supplemental Table 1.

### **Bronchoscopy Findings**

Samples for microbiome analysis were obtained from the tongue in 212/213 (>99%) and from oral rinse in 212/214 (99%). Data were missing for tongue sampling in 2 participants and for oral rinse in 1 participant. Participants received an average  $289\pm 224$  mg of lidocaine, corresponding to  $2.7\pm 2.8$  mg/kg lidocaine for the procedure. Airways were fully inspected and characteristics were recorded in all but 3 participants (due to missing data). Airways were typically characterized as free of edema (61.9%), and of secretions (43.7%); they were frequently non-friable (47.4%), but frequently had light red erythema (49.3%) (Table 3). Of the most severe classifications of the four reported airway features, airway edema causing airway narrowing (7%) and friability characterized by frank bleeding (7.4%) were the most often reported.

As per the protocol recommendations, bronchial washings and BAL were performed in the right middle lobe or lingula in 91% of the cases, with the remaining 9% occurring in the upper or lower lobe. For the bronchial washings, an average of  $47.9\pm 20.7$  mL was infused with an average return of  $13.8\pm 10.3$  mL. For the BAL, bronchoscopists delivered a mean  $223\pm 65$  mL of saline and withdrew  $111\pm 57$  mL (50%) BAL return. The resultant cell counts for the washes and BAL are shown in Table 3. Protected brushes were completed in 211 of 215 (98%) bronchoscopies. Of the 204 individuals who underwent endobronchial biopsy, 168 (82%) successfully had the requisite n=8 biopsies performed.

## Adverse Events

The research bronchoscopy was generally well-tolerated (Table 4). Approximately 13% of participants had decline in FEV<sub>1</sub> to <90% of the pre-procedure value, but such spirometric changes were predominantly self-limited or asymptomatic. As compared to participants with a post-procedure FEV<sub>1</sub> >90% of baseline, those with a fall in FEV<sub>1</sub> to <90% had similar rates of intervention (13% versus 6%, P=0.22). Nearly one-third (31.8%) of participants initially failed to meet at least one pre-specified discharge criterion, although there was no increased frequency of intervention in this group compared to the individuals who fulfilled all discharge criteria (9.3% versus 6.0%, P=0.45).

Adverse events requiring intervention occurred in 14/208 (6.7%) of bronchoscopies. These included wheezing, dyspnea, cough, bronchospasm, epistaxis, reduced FEV<sub>1</sub>, dizziness, bleeding post-biopsy, and nausea. Three of these events required hospitalization, including one for pneumothorax and two for decline in respiratory status. No participants in this study developed signs and symptoms concerning for lidocaine toxicity, needed reversal agents for anesthesia, or required intravenous fluid boluses for hypotension. Not surprisingly, adverse events were more common in participants with COPD (defined as FEV<sub>1</sub>/FVC <0.7) compared to those without COPD (11.8% versus 2.6%, P=0.008). We used logistic regression models to identify demographic, clinical, physiologic, and bronchoscopic features that were associated with developing an adverse event requiring intervention. In logistic regression models, seven variables were significantly associated with that outcome: female sex; pre-procedure FEV<sub>1</sub> %; COPD; self-reported asthma; bronchodilator reversibility; and observed lower respiratory tract

secretions and friability as shown in Table 5. Supplemental Tables 2 and 3 include data specific to the subgroup of participants with COPD.

## Discussion

The results of this bronchoscopy sub-study, one of the largest (n=215) multi-center trials of research bronchoscopy reported to date in smokers and controls, confirm the feasibility and safety of comprehensive investigational bronchoscopy in participants with mild to moderate COPD. Nearly all participants in our study were able to undergo all components of our detailed protocol. The rate of complications requiring intervention was similar to that previously reported, and hospitalization following this procedure was very infrequent (<1%). In logistic regression models, we found that female sex, self-reported asthma history, COPD, pre-procedure FEV<sub>1</sub>, bronchodilator reversibility, and bronchial secretions and friability observed during bronchoscopy were associated with clinically significant adverse events that required intervention. These findings support the use of investigational bronchoscopy as one component of a multi-pronged approach to define COPD pathogenesis through acquiring samples used to identify intermediate biomarkers of disease progression and activity.

Bronchoscopy performed solely for investigation, and not for clinically-indicated reasons, is an invasive procedure that provides unique information unavailable by other means. For many years, BAL has been the procedure of choice to evaluate immunologic and inflammatory processes, oxidative stress, and infectious processes in the lower respiratory tract (16-22). More recently, it has become widely used for proteomic, genomic, metabolomic

analyses (15, 23-26), and its reliability as a sample for microbiome analysis was recently validated by comparison to protected specimen brushings (27). The initial paper describing results of immunophenotyping from the SPIROMICS bronchoscopy sub-study disclosed alveolar space eosinophilia in active smokers with airflow obstruction that was not detectable by analysis of peripheral blood or induced sputum (28), an example of the importance of compartmentalization of pulmonary inflammatory and immune responses. Airway brushings and endobronchial biopsies extend the information available from bronchoscopy by sampling epithelial and parenchymal cells in addition to leukocytes (29, 30). As endobronchial biopsies maintain the architecture of the airways, these modalities permit evaluation of the structural changes occurring in COPD. An important advantage of the SPIROMICS bronchoscopy sub-study is the ability to integrate its findings with a wealth of data collected on the entire cohort (25, 31), potentially paving the way for eventual substitution of less invasive biomarkers.

In this regard, the SPIROMICS bronchoscopy sub-study complements other initiatives of the National Heart, Lung and Blood Division to provide lower airway samples for multi-omics analysis as an efficient means to bridge gaps to development of personalized therapies. SPIROMICS recently completed its first phase and is now preparing for return study visits at 5-7 years of follow-up, includes state-of-the-art microbiome analysis that was informed by the earlier Lung HIV Microbiome Project (LHMP) (32). Compared to the LHMP, the availability of inspiratory-expiratory chest CTs at several lung volumes provides very considerable opportunities to link molecular and lung structural outcomes (33-35). Integration of lung microbiome results, in part from research bronchoscopies, with multiple other data types

including thoracic CT is also a central goal of the recently completed Genomic Research in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and Sarcoidosis Study (GRADS) cohorts (7, 8).

While others have reported adverse event outcomes related to procedural components included in our approach (14), none have evaluated the association between adverse outcomes and the comprehensive techniques included in a single research bronchoscopy. As understanding of the complex nature of molecular pathways implicated in COPD pathogenesis and progression increases, having a proven method to acquire a diverse array of samples using a single procedure is of paramount importance.

Adverse outcomes following bronchoscopy in patients with COPD for clinical indications occur in 4-10% of cases, depending on the study methodology and definitions of complications used (14, 36-39). For example, a Swiss study evaluating the use of moderate sedation in 1,092 patients observed complication rates of 9.2% (insertion of an oropharyngeal or nasal airway), 5.9% (minor bleeding), and <1% for intubation, pneumothorax, and transfer to an intensive care unit (38), similar to our observed frequency of clinically significant adverse events. Bellinger and colleagues conducted a single center study of 258 individuals with and without a diagnosis of COPD (37). They found that 13% of patients developed a minor complication (bronchospasm, minor desaturation, early procedure termination, minor hemoptysis, hypotension, and medication reactions) and 5% experienced a major complication (bronchospasm, respiratory failure, pneumothorax, or hospitalization), higher than our current experience. Compared to our study, Bellinger et al. observed a lower frequency of bronchial brushings (approximately 30%) and endobronchial biopsies (approximately 9%) based on the clinical nature of their study. Finally, in a study of patients with COPD and severe airflow

obstruction undergoing navigational bronchoscopy for clinical indications, 8.3% developed complications (39). One striking finding from these studies that contrasted with ours, is that lung function was not predictive of adverse outcomes (40). This observation may be biased by study design, as we did not include COPD with an  $FEV_1 < 30\%$  predicted or those with comorbid chronic hypoxemic or hypercapnic respiratory failure and thus were prone to including participants that were healthy enough to undergo the procedure.

By contrast, the frequency of adverse events following investigational BAL and endobronchial biopsy in an asthmatic population was 12.5% (41), higher than what we observed. In the Severe Asthma Research Program, asthmatics underwent a comprehensive bronchoscopy procedure that entailed BAL, endobronchial biopsy, and brushings (4). Although the rate of events requiring hospitalization (~2%) in SARP were similar to what ours, events requiring interventions (prescription of antibiotics and/or corticosteroids) occurred in ~14%, a much higher rate than in our COPD population. Importantly, both self-reported asthma and bronchodilator reversibility were associated with developing a clinically relevant complication in our cohort. Somewhat surprisingly, we observed an association between female sex and adverse events. While not previously reported for COPD (37, 39), this link has been described for research bronchoscopies in critically ill patients (42) and warrants further investigation.

Strengths of our study include the novel procedural design that includes upper and lower airway sample collection and the multicenter nature of SPIROMICS. These features allow for the application of the protocol to future studies and other centers investigating COPD and other respiratory disorders. Our study is limited by several factors. First, we did not achieve our enrollment goal. However, we were able to recruit a substantial proportion of the target

for each category (never smoker, smoker, and mild/moderate COPD) and to collect adequate specimens in >95% of attempts, minimizing the effects of incomplete enrollment. For reasons of safety, we deliberately had minimal representation of participants with severe COPD. However, sample collection in control and mild-to-moderate COPD allow for analysis of processes that may play a role in the development of COPD, but that also could be targeted before patients develop very severe airflow limitation. Another important limitation was the lack of data on doses or types of medication used for sedation or the use of anesthesiologists in the procedure. Despite this limitation, no participants in our study required reversal agents indicative of sedation-related complications. Additionally, we did not capture data on the route of bronchoscopy use (oral versus nasal) and thus cannot comment on that technical aspect and outcomes. Finally, our analysis of risks for complications was also limited by the overall low rate of adverse events that required treatment, which reduces the power in our regression analyses and increases the risk for errors related to multiple testing.

In summary, we describe a research bronchoscopy procedure that provides multiple samples for diverse analyses. The presence of bronchial secretions or friability observed during the procedure, in addition to FEV<sub>1</sub>, COPD, self-reported asthma, bronchodilator reversibility, or female sex predicted outcomes necessitating treatment. Our protocol was generally well-tolerated and could safely be performed in the outpatient setting.



## References

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1545-1602.
2. Wang C, Xu J, Yang L, Xu Y, Zhang X, Bai C, Kang J, Ran P, Shen H, Wen F, Huang K, Yao W, Sun T, Shan G, Yang T, Lin Y, Wu S, Zhu J, Wang R, Shi Z, Zhao J, Ye X, Song Y, Wang Q, Zhou Y, Ding L, Yang T, Chen Y, Guo Y, Xiao F, Lu Y, Peng X, Zhang B, Xiao D, Chen CS, Wang Z, Zhang H, Bu X, Zhang X, An L, Zhang S, Cao Z, Zhan Q, Yang Y, Cao B, Dai H, Liang L, He J, China Pulmonary Health Study G. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study. *Lancet* 2018.
3. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1459-1544.
4. Moore WC, Evans MD, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, Erzurum SC, Curran-Everett D, Dweik RA, Gaston B, Hew M, Israel E, Mayse ML, Pascual RM, Peters SP, Silveira L, Wenzel SE, Jarjour NN, National Heart L, Blood Institute's Severe Asthma Research G. Safety of investigative bronchoscopy in the Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 328-336 e323.
5. Busse WW, Wanner A, Adams K, Reynolds HY, Castro M, Chowdhury B, Kraft M, Levine RJ, Peters SP, Sullivan EJ. Investigative bronchoprovocation and bronchoscopy in airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 807-816.
6. Morris A, Beck JM, Schloss PD, Campbell TB, Crothers K, Curtis JL, Flores SC, Fontenot AP, Ghedin E, Huang L, Jablonski K, Kleerup E, Lynch SV, Sodergren E, Twigg H, Young VB, Bassis CM, Venkataraman A, Schmidt TM, Weinstock GM, Lung HIVMP. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1067-1075.
7. Moller DR, Koth LL, Maier LA, Morris A, Drake W, Rossman M, Leader JK, Collman RG, Hamzeh N, Sweiss NJ, Zhang Y, O'Neal S, Senior RM, Becich M, Hochheiser HS, Kaminski N, Wisniewski SR, Gibson KF, Group GSS. Rationale and Design of the Genomic Research in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and Sarcoidosis (GRADS) Study. Sarcoidosis Protocol. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 1561-1571.
8. Strange C, Senior RM, Sciruba F, O'Neal S, Morris A, Wisniewski SR, Bowler R, Hochheiser HS, Becich MJ, Zhang Y, Leader JK, Methe BA, Kaminski N, Sandhaus RA, Group GA-S. Rationale and Design of the Genomic Research in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and Sarcoidosis Study. Alpha-1 Protocol. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 1551-1560.
9. Couper D, LaVange LM, Han M, Barr RG, Bleecker E, Hoffman EA, Kanner R, Kleerup E, Martinez FJ, Woodruff PG, Rennard S, Group SR. Design of the Subpopulations and Intermediate Outcomes in COPD Study (SPIROMICS). *Thorax* 2014; 69: 491-494.

10. Freeman CM, Crudgington S, Stolberg VR, Brown JP, Sonstein J, Alexis NE, Doerschuk CM, Basta PV, Carretta EE, Couper DJ, Hastie AT, Kaner RJ, O'Neal WK, Paine R, 3rd, Rennard SI, Shimbo D, Woodruff PG, Zeidler M, Curtis JL. Design of a multi-center immunophenotyping analysis of peripheral blood, sputum and bronchoalveolar lavage fluid in the Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD Study (SPIROMICS). *J Transl Med* 2015; 13: 19.
11. Langmack EL, Martin RJ, Pak J, Kraft M. Serum lidocaine concentrations in asthmatics undergoing research bronchoscopy. *Chest* 2000; 117: 1055-1060.
12. Matot I, Kramer MR. Sedation in outpatient bronchoscopy. *Respir Med* 2000; 94: 1145-1153.
13. Thompson AB, Daughton D, Robbins RA, Ghafouri MA, Oehlerking M, Rennard SI. Intraluminal airway inflammation in chronic bronchitis. Characterization and correlation with clinical parameters. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1527-1537.
14. Hattotuwa K, Gamble EA, O'Shaughnessy T, Jeffery PK, Barnes NC. Safety of bronchoscopy, biopsy, and BAL in research patients with COPD. *Chest* 2002; 122: 1909-1912.
15. Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, Doerschuk CM, Hansel NN, Christenson S, Putcha N, Ortega VE, Li X, Barr RG, Carretta EE, Couper DJ, Cooper CB, Hoffman EA, Kanner RE, Kleerup E, O'Neal WK, Paine R, 3rd, Peters SP, Alexis NE, Woodruff PG, Han MK, Meyers DA, Bleecker ER, investigators S. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 956-967.
16. Hunninghake GW, Gadek JE. Immunological aspects of chronic non-infectious pulmonary diseases of the lower respiratory tract in man. *Clin Immunol Rev* 1981; 1: 337-374.
17. MacNee W. Oxidants/antioxidants and COPD. *Chest* 2000; 117: 303S-317S.
18. Reynolds HY. Bronchoalveolar lavage and other methods to define the human respiratory tract milieu in health and disease. *Lung* 2011; 189: 87-99.
19. Meyer KC, Soergel P. Variation of bronchoalveolar lymphocyte phenotypes with age in the physiologically normal human lung. *Thorax* 1999; 54: 697-700.
20. Haslam PL, Baughman RP. Report of ERS Task Force: guidelines for measurement of acellular components and standardization of BAL. *Eur Respir J* 1999; 14: 245-248.
21. Finley TN, Swenson EW, Curran WS, Huber GL, Ladman AJ. Bronchopulmonary lavage in normal subjects and patients with obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1967; 66: 651-658.
22. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. *Eur Respir J* 1990; 3: 937-976.
23. Wheelock CE, Goss VM, Balgoma D, Nicholas B, Brandsma J, Skipp PJ, Snowden S, Burg D, D'Amico A, Horvath I, Chaiboonchoe A, Ahmed H, Ballereau S, Rossios C, Chung KF, Montuschi P, Fowler SJ, Adcock IM, Postle AD, Dahlen SE, Rowe A, Sterk PJ, Auffray C,

- Djukanovic R, Group UBS. Application of 'omics technologies to biomarker discovery in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J* 2013; 42: 802-825.
24. Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, Hijazi K, Hiemstra PS, Postma DS, Lenburg ME, Spira A, Woodruff PG. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 758-766.
  25. Kesimer M, Ford AA, Ceppe A, Radicioni G, Cao R, Davis CW, Doerschuk CM, Alexis NE, Anderson WH, Henderson AG, Barr RG, Bleecker ER, Christenson SA, Cooper CB, Han MK, Hansel NN, Hastie AT, Hoffman EA, Kanner RE, Martinez F, Paine R, 3rd, Woodruff PG, O'Neal WK, Boucher RC. Airway Mucin Concentration as a Marker of Chronic Bronchitis. *N Engl J Med* 2017; 377: 911-922.
  26. Barjaktarevic IZ, Crystal RG, Kaner RJ. The Role of Interleukin-23 in the Early Development of Emphysema in HIV1(+) Smokers. *J Immunol Res* 2016; 2016: 3463104.
  27. Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, McCloskey L, Falkowski NR, Huffnagle GB, Curtis JL. Bacterial Topography of the Healthy Human Lower Respiratory Tract. *MBio* 2017; 8.
  28. Martinez CH, Li SX, Hirzel AJ, Stolberg VR, Alexis NE, Barr RG, Bleecker ER, Carretta EE, Christenson SA, Cooper CB, Couper DJ, Doerschuk CM, Han MK, Hansel NN, Hastie AT, Hoffman EA, Kaner RJ, Martinez FJ, Meyers DA, O'Neal WK, Paine R, 3rd, Putcha N, Rennard SI, Woodruff PG, Zeidler M, Curtis JL, Freeman CM, Investigators S. Alveolar eosinophilia in current smokers with chronic obstructive pulmonary disease in the SPIROMICS cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 429-432.
  29. Jeffery P, Holgate S, Wenzel S, Endobronchial Biopsy W. Methods for the assessment of endobronchial biopsies in clinical research: application to studies of pathogenesis and the effects of treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: S1-17.
  30. Hinks TS, Wallington JC, Williams AP, Djukanovic R, Staples KJ, Wilkinson TM. Steroid-induced Deficiency of Mucosal-associated Invariant T Cells in the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Lung. Implications for Nontypeable Haemophilus influenzae Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 1208-1218.
  31. Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, Barr RG, Bleecker ER, Bowler RP, Cooper CB, Comellas A, Couper DJ, Curtis JL, Criner G, Dransfield MT, Hansel NN, Hoffman EA, Kanner RE, Krishnan JA, Martinez CH, Pirozzi CB, O'Neal WK, Rennard S, Tashkin DP, Wedzicha JA, Woodruff P, Paine R, 3rd, Martinez FJ, investigators S. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 619-626.
  32. Twigg HL, 3rd, Morris A, Ghedin E, Curtis JL, Huffnagle GB, Crothers K, Campbell TB, Flores SC, Fontenot AP, Beck JM, Huang L, Lynch S, Knox KS, Weinstock G, Lung HIVMP. Use of bronchoalveolar lavage to assess the respiratory microbiome: signal in the noise. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 354-356.

33. Boes JL, Hoff BA, Bule M, Johnson TD, Rehemtulla A, Chamberlain R, Hoffman EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Han MK, Ross BD, Galban CJ. Parametric response mapping monitors temporal changes on lung CT scans in the subpopulations and intermediate outcome measures in COPD Study (SPIROMICS). *Acad Radiol* 2015; 22: 186-194.
34. Sieren JP, Newell JD, Jr., Barr RG, Bleecker ER, Burnette N, Carretta EE, Couper D, Goldin J, Guo J, Han MK, Hansel NN, Kanner RE, Kazerooni EA, Martinez FJ, Rennard S, Woodruff PG, Hoffman EA, Group SR. SPIROMICS Protocol for Multicenter Quantitative Computed Tomography to Phenotype the Lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 794-806.
35. Martinez CH, Diaz AA, Meldrum C, Curtis JL, Cooper CB, Pirozzi C, Kanner RE, Paine R, 3rd, Woodruff PG, Bleecker ER, Hansel NN, Barr RG, Marchetti N, Criner GJ, Kazerooni EA, Hoffman EA, Ross BD, Galban CJ, Cigolle CT, Martinez FJ, Han MK, Investigators S. Age and Small Airway Imaging Abnormalities in Subjects with and without Airflow Obstruction in SPIROMICS. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 464-472.
36. Dang D, Robinson PC, Winnicki S, Jersmann HP. The safety of flexible fibre-optic bronchoscopy and proceduralist-administered sedation: a tertiary referral centre experience. *Intern Med J* 2012; 42: 300-305.
37. Bellinger CR, Khan I, Chatterjee AB, Haponik EF. Bronchoscopy Safety in Patients With Chronic Obstructive Lung Disease. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2017; 24: 98-103.
38. Grendelmeier P, Tamm M, Jahn K, Pflimlin E, Stolz D. Flexible bronchoscopy with moderate sedation in COPD: a case-control study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 177-187.
39. Towe CW, Ho VP, Kazakov J, Jackson T, Perry Y, Argote-Greene LM, Ginsberg JP, Linden PA. Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is Not Associated With Complications After Navigational Bronchoscopy Procedures. *Ann Thorac Surg* 2017; 104: 290-295.
40. Kim V, Oros M, Durra H, Kelsen S, Aksoy M, Cornwell WD, Rogers TJ, Criner GJ. Chronic bronchitis and current smoking are associated with more goblet cells in moderate to severe COPD and smokers without airflow obstruction. *PLoS One* 2015; 10: e0116108.
41. Elston WJ, Whittaker AJ, Khan LN, Flood-Page P, Ramsay C, Jeffery PK, Barnes NC. Safety of research bronchoscopy, biopsy and bronchoalveolar lavage in asthma. *Eur Respir J* 2004; 24: 375-377.
42. Prebil SE, Andrews J, Cribbs SK, Martin GS, Esper A. Safety of research bronchoscopy in critically ill patients. *J Crit Care* 2014; 29: 961-964.

**Table 1.** Observations During Airway Inspection

<b>Characteristic</b>	<b>Score</b>
<b>Erythema</b>	
Normal	0
Light red	1
Red	2
Beefy red	3
<b>Edema</b>	
Normal airway	0
Blunting of bifurcations	1
Airway narrowing	2
Airway occluded	3
<b>Secretions</b>	
Normal	0
Strands of clear mucus	1
Globules of mucus	2
Airway occluded	3
<b>Friability</b>	
Normal	0
Punctate submucosal hemorrhages	1
Linear submucosal hemorrhages	2
Frank bleeding	3

**Table 2.** Baseline Characteristics

Bronchoscopy cohort (n=215)	
Age, years	61±9
White race	152/220 (71%)
Male sex	114 (53%)
Height, cm	170±9
Weight, kg	83±17
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28.4±4.8
Pre-BD FEV <sub>1</sub> , L	2.22±0.75
Post-BD FEV <sub>1</sub> , L	2.33±0.75
Post-BD FEV <sub>1</sub> , % predicted	89±19
Post-BD FVC, % predicted	99±14
Post-BD FEV <sub>1</sub> /FVC	0.88±0.16
Bronchodilator Reversibility	62/215 (29%)
Chronic bronchitis (SGRQ)	69/200 (35%)
LAA <sub>-950r</sub> , %	3.5±4.8
Asthma	47 (22%)
Current smoker	73/190 (38%)
Pack-year history	42±31
Cardiovascular condition	115/209 (55%)
Gastrointestinal condition	94/211 (45%)
Pulmonary vascular condition	28/209 (13%)
Psychiatric condition	77/211 (36%)
Sleep apnea	30/203 (14%)
Stratum	
1	27 (12.6%)
2	91 (42.3%)
3	89 (41.4%)
4	8 (3.7%)
GOLD stage	
n/a	27 (12.6%)
0	90 (41.9%)
1	39 (18.1%)
2	50 (23.3%)
3	9 (4.2%)
4	0 (0%)
Oxygen saturation, %	97±2

Data expressed as mean ± S.D. or n (%). Definitions: BD: bronchodilator; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1-second; FVC: forced vital capacity; LAA: low attenuation area; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; Stratum 1: <1 pack-year tobacco; pre-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC >0.70 and FVC>LLN; Stratum 2: ≥20 pack-year tobacco; post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC >0.70 and FVC>LLN; Stratum 3: ≥20 pack-year tobacco; post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC <0.70; FEV<sub>1</sub> ≥50% predicted; Stratum 4: ≥20 pack-year tobacco; post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC <0.70; FEV<sub>1</sub> <50% predicted but >30% predicted; GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

**Table 3.** Bronchoscopy procedures and findings

<b>Cohort (n=215)</b>	
<b>Erythema</b>	
Normal	81 (37.7%)
Light red	106 (49.3%)
Red	20 (9.3%)
Beefy red	5 (2.3%)
<b>Edema</b>	
Normal	133 (61.9%)
Blunting of airways	64 (29.8%)
Airway narrowing	15 (7.0%)
<b>Secretions</b>	
Normal	94 (43.7%)
Strands of clear mucus	89 (41.4%)
Globules of mucus	24 (11.2%)
Airways occluded	5 (2.3%)
<b>Friability</b>	
Normal	102 (47.4%)
Punctate submucosal hemorrhages	73 (34.0%)
Linear submucosal hemorrhages	21 (9.8%)
Frank bleeding	16 (7.4%)
<b>Diagnostic Characteristics</b>	
BAL cell count, x10 <sup>4</sup> cells/ml	4530±10,596
Brush cell count, x10 <sup>4</sup> cells/ml	237±258
<b>Biopsied participants (n=204)</b>	
<b>Endobronchial biopsy number</b>	
0	5 (2.5%)
3	4 (2.0%)
4	3 (1.5%)
5	7 (3.4%)
6	6 (2.9%)
7	11 (5.4%)
8	168 (82.4%)

Data expressed as mean±S.D. or n (%). Definitions: BAL: bronchoalveolar lavage

**Table 4.** Adverse events

	<b>Cohort (n=215)</b>
<b>FEV1 &lt;90% baseline</b>	23/172 (13.4%)
<b>Failed to meet <math>\geq 1</math> pre-specified discharge criteria</b>	54/215 (25.1%)
<b>Chest discomfort</b>	52/204 (25.5%)
<b>Not alert and responsive</b>	3/205 (1.5%)
<b>Not oriented to person, place, and time</b>	3/204 (1.5%)
<b>Tachycardia (pulse &gt;100 bpm)</b>	3/204 (1.5%)
<b>Difficulty ambulating</b>	4/204 (2.0%)
<b>Cough/Difficulty w/ sipping water</b>	8/191 (4.2%)
<b>Adverse event that required intervention</b>	14/208 (6.7%)
<b>Admission overnight for observation post-bronchoscopy</b>	3/204 (1.5%)

Data expressed as n (%). Definitions: FEV1 = forced expiratory volume in 1-second



**Table 5.** Factors associated with adverse event development during bronchoscopy that required intervention

	<b>RR*</b>	<b>95%CI</b>	<b>P-value</b>
<b>Age, years</b>	0.99	0.93-1.05	0.7
<b>White race</b>	1.08	1.02-1.15	0.01
<b>Female sex</b>	1.10	1.02-1.19	0.02
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>	1.05	0.96-1.17	0.3
<b>Obesity (BMI <math>\geq</math>30 kg/m<sup>2</sup>)</b>	1.05	0.97-1.14	0.2
<b>Pre-Procedure Post-BD FEV<sub>1</sub>, % predicted</b>	0.97	0.95-0.99	0.03
<b>Bronchodilator reversibility</b>	1.17	1.04-1.32	0.009
<b>Oxygen saturation, %</b>	0.91	0.75-1.11	0.4
<b>Chronic bronchitis (SGRQ)</b>	1.00	0.93-1.08	0.9
<b>COPD</b>	1.10	1.02-1.20	0.02
<b>Asthma</b>	1.17	1.02-1.34	0.03
<b>Current smoker</b>	1.02	0.93-1.11	0.7
<b>Pack-year history</b>	1.00	0.99-1.02	0.6
<b>CV condition</b>	0.97	0.89-1.04	0.4
<b>GI condition</b>	1.04	0.96-1.13	0.3
<b>Pulmonary vascular condition</b>	1.01	0.90-1.14	0.8
<b>Sleep apnea</b>	1.00	0.90-1.11	0.9
<b>LAA<sub>950</sub>, percent</b>	1.02	0.92-1.12	0.7
<b>Erythema</b>	1.79	0.91-3.53	0.09
<b>Edema</b>	1.87	0.94-3.71	0.08
<b>Secretions</b>	1.85	1.08-3.16	0.02
<b>Friability</b>	1.64	1.04-2.57	0.03

\*Univariate logistic regression analysis. Definitions: RR: risk ratio; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1-second; FVC: forced vital capacity; COPD: post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC <0.70; LAA: low attenuation area; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire.

**Safety and Tolerability of Comprehensive Research Bronchoscopy in COPD:  
Results from the SPIROMICS Bronchoscopy Sub-Study**

Supplementary Material

J. Michael Wells, MD, MSPH; Douglas A. Arenberg, MD; Igor Barjaktarevic, MD, PhD;  
Surya P. Bhatt, MD, MSPH, Russell P. Bowler, MD, PhD; Stephanie A. Christenson,  
MD, MAS; David J. Couper, PhD; Mark T. Dransfield, MD; MeiLan K. Han, MD, MS; Eric  
A. Hoffman, PhD; Robert J. Kaner, MD; Victor Kim, MD; Eric Kleeerup, MD; Fernando J.  
Martinez, MD, MS; Wendy C. Moore, MD; Sarah L. O'Beirne, MD, PhD; Robert Paine  
III, MD; Nirupama Putcha, MD; Sanjeev M. Raman, MD; R. Graham Barr MD, PhD,  
Stephen I. Rennard, MD; Prescott G. Woodruff, MD, MPH; Jeffrey L. Curtis, MD

Contents:

Supplemental Table 1, Page 2

Supplemental Table 2, Page 3

Supplemental Table 3, Page 4

Supplemental Figure, Page 5

Clinical Bronchoscopy Protocol, Page 6-11

Wells et al.

**Supplemental Table 1. Baseline Characteristics by COPD status**

	<b>Bronchoscopy cohort (n=215)</b>	<b>Non-COPD (n=118)</b>	<b>COPD (n=97)</b>
<b>Age, years</b>	61±9	58±9	65±8
<b>White race</b>	152 (71%)	75 (64%)	77 (79%)
<b>Male sex</b>	114 (53%)	54 (46%)	60 (62%)
<b>Height, cm</b>	170±9	169±9	171±9
<b>Weight, kg</b>	83±17	82±16	83±17
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>	28.4±4.8	28.6±4.7	28.1±5.0
<b>Pre-BD FEV1, L</b>	2.22±0.75	2.55±0.69	1.88±0.67
<b>Post-BD FEV1, L</b>	2.33±0.75	2.63±0.69	2.01±0.69
<b>Post-BD FEV1, % predicted</b>	89±19	99±12	77±19
<b>Post-BD FVC, % predicted</b>	99±14	99±12	101±16
<b>Bronchodilator Reversibility</b>	62/215 (29%)	11 (9%)	51 (53%)
<b>Chronic bronchitis (SGRQ)</b>	69/200 (35%)	32/113 (28%)	37/87 (43%)
<b>LAA<sub>.950</sub>, %</b>	3.5±4.8	1.7±1.9	5.8±6.1
<b>Asthma</b>	47 (22%)	19 (16%)	28 (29%)
<b>Current smoker</b>	73/190 (38%)	41/108 (38%)	32/82 (39%)
<b>Pack-year history</b>	42±31	31±22	55±35
<b>Cardiovascular condition</b>	115/209 (55%)	59/115 (51%)	56/94 (59%)
<b>Gastrointestinal condition</b>	94/211 (45%)	44/116 (38%)	50/95 (53%)
<b>Pulmonary vascular condition</b>	28/209 (13%)	13 (11%)	15/93 (16%)
<b>Psychiatric condition</b>	77/211 (36%)	41 (35%)	36/94 (38%)
<b>Sleep apnea</b>	30/203 (14%)	12 (11%)	18/89 (20%)
<b>Oxygen saturation, %</b>	97±2	97±2	96±2

Data expressed as mean ± S.D. or n (%). Definitions: BD: bronchodilator; FEV1: forced expiratory volume in 1-second; FVC: forced vital capacity; LAA: low attenuation area; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire

**Supplemental Table 2.** Adverse events that occurred in participants with COPD

	<b>COPD subgroup (n=98)</b>
<b>FEV1 &lt;90% baseline</b>	8/80 (10%)
<b>Failed to meet <math>\geq 1</math> pre-specified discharge criteria</b>	21/90 (23.3%)
<b>Chest discomfort</b>	21/89 (23.6%)
<b>Not alert and responsive</b>	1/90 (1.1%)
<b>Not oriented to person, place, and time</b>	1/90 (1.1%)
<b>Tachycardia (pulse &gt;100 bpm)</b>	1/90 (1.1%)
<b>Difficulty ambulating</b>	1/90 (1.1%)
<b>Cough/Difficulty w/ sipping water</b>	3/88 (3.4%)
<b>Adverse event that required intervention</b>	
<b>Admission overnight for observation post-bronchoscopy</b>	11/93 (11.8%)
	3/93 (3.2%)

Data expressed as n (%). Definitions: FEV1 = forced expiratory volume in 1-second

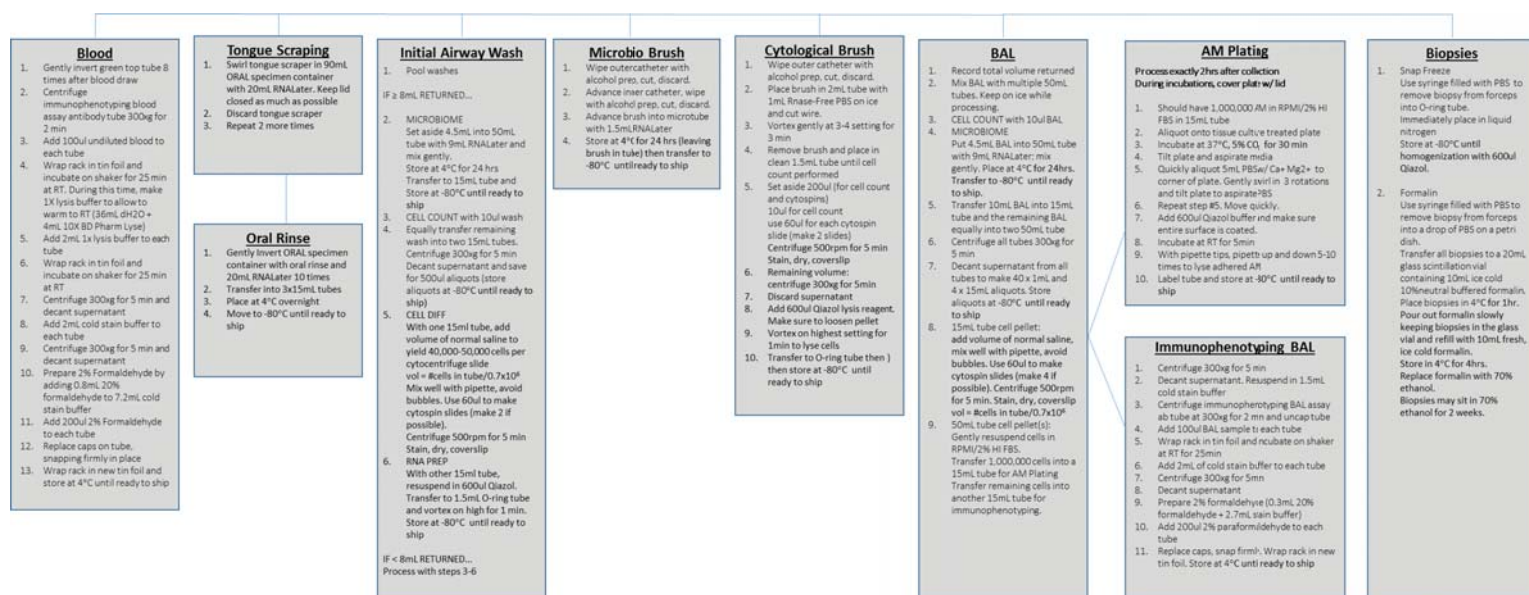
Wells et al.

**Supplemental Table 3.** Factors associated with clinically significant adverse events following bronchoscopy stratified by COPD status

	Non-COPD			COPD		
	OR*	95%CI	P-value	OR*	95%CI	P-value
<b>Age, years</b>	1.05	0.92-1.19	0.48	0.93	0.86-0.99	0.038
<b>Female sex</b>	1.80	0.16-20.4	0.64	9.17	1.85-45.4	0.007
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>	1.14	0.90-1.46	0.28	1.06	0.93-1.20	0.38
<b>Pre-Procedure Post-BD FEV<sub>1</sub>, % predicted</b>	0.96	0.87-1.06	0.44	0.99	0.96-1.02	0.58
<b>Bronchodilator reversibility</b>	5.10	0.42-61.3	0.20	4.96	1.01-24.4	0.049
<b>Oxygen saturation, %</b>	0.92	0.59-1.43	0.72	0.97	0.72-1.31	0.85
<b>Chronic bronchitis (SGRQ)</b>				1.11	0.28-4.47	0.88
<b>Asthma</b>	2.61	0.23-30.3	0.44	5.43	1.44-20.5	0.013
<b>Current smoker</b>	0.81	0.07-9.21	0.86	1.35	0.37-4.86	0.65
<b>Pack-year history</b>	1.03	0.99-1.07	0.19	0.98	0.96-1.01	0.28
<b>CV condition</b>	1.89	0.17-21.5	0.61	0.37	0.10-1.37	0.14
<b>GI condition</b>	0.81	0.07-9.21	0.87	1.84	0.50-6.78	0.36
<b>Pulmonary vascular condition</b>	4.08	0.34-48.5	0.27	0.62	0.07-5.36	0.66
<b>Sleep apnea</b>				0.87	0.17-4.48	0.87
<b>LAA<sub>950</sub>, percent</b>	0.78	0.29-2.04	0.61	0.97	0.86-1.09	0.60
<b>Airway Characteristics</b>						
<b>Erythema</b>	2.28	0.51-10.2	0.28	1.32	0.59-2.93	0.50
<b>Edema</b>	1.88	0.35-10.0	0.46	1.94	0.79-4.77	0.15
<b>Secretions</b>	1.23	0.25-6.09	0.80	1.85	0.89-3.81	0.10
<b>Friability</b>	1.49	0.46-4.84	0.51	1.61	0.90-2.88	0.11

\*Univariate logistic regression analysis. Definitions: FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1-second; FVC: forced vital capacity; COPD: post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC <0.70; LAA: low attenuation area; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire.

## Supplemental Figure. Research Bronchoscopy Procedure



Wells et al.

**Bronchoscopy Protocol:**

The bronchoscopy procedures outlined are meant to serve as *guidelines*, with room for institutional flexibility for issues including sedation and topical anesthesia methods, route of bronchoscope introduction and subject monitoring.

**Initial Visit and Screening**

Once the participant has consented, administer the Bronchoscopy Inclusion/Exclusion Criteria Form to confirm the participant meets the inclusion/exclusion criteria. Once eligibility is confirmed the participant should meet with a study physician, preferably the bronchoscopist, for a brief history and physical to confirm the subject is healthy enough to participate in the study. The physician should review the study procedures and risks with the participant and address any concerns he or she may have.

If the physician agrees the participant is eligible to continue in the study, proceed with scheduling the visit. If any special blood work is required by site regulation it should be drawn at this point.

**Pre-bronchoscopy visit – patient instructions**

The patients should be advised to dress comfortably. They should have nothing to eat or drink (including water) for at least 8 hours prior to the procedure. An adult must be available to drive and accompany subject home after the procedure.

**Bronchoscopy Procedure****1. Pre-bronchoscopy Setup**

Set up oxygen. Attach humidifier bottle to oxygen and nasal cannula to the humidifier bottle. Set up primary and secondary suction. Primary suction set to full vacuum to provide suction for the bronchoscope. Secondary suction set to full vacuum to aspirate the oro-pharynx. Turn both on and verify adequate suction.

Set up the bronchoscope. Connect two 33 inch extension sets together and attach the male end into the suction port of the bronchoscope and the female end to the suction trap. Attach the “T” adapter to the instillation port of the bronchoscope. Cap the top port of the “T” adapter with the rubber cap and insert the male end of a single 33 inch extension set into the side port of the “T” adaptor. Attach a stopcock to the female end of this single extension set (instilling line).

Set up the pulse oximeter, automatic sphygmomanometer, and light source for the bronchoscope. Check all equipment for its operational status. Prepare the upper airway anesthesia tray using 1%, 2%, and/or 4% lidocaine (per center specific protocols).

IV set up. Assemble a 250 – 500 mL 0.9% saline bag, IV extension set with at least one injection port, 22G angiocath, 1/4” tape, tegaderm, alcohol swipe, 2” X 2” gauze, sharps container, tourniquet and gloves.

Prepare for bronchial washing / BAL and endobronchial biopsy harvesting

Prepare a 1:20,000 epinephrine solution. Add 1 mL 1:1000 epinephrine to 19 mL 0.9% saline. Assemble fixatives and collection containers, 26 gauge needle with syringe.

## **2. Pre-Bronchoscopy Assessment/Procedures**

Measure and record vital signs (blood pressure, heart rate, oxygen saturation, respiratory rate, and temperature), a rhythm ECG, and verify proper NPO status.

FEV1 should be measured before and 15 minutes after delivering 4 puffs of albuterol. If the participant's post-bronchodilator FEV1 on the day of the bronchoscopy is  $\leq 30\%$  predicted the bronchoscopy will need to be canceled or rescheduled.

Conduct a pre-bronchoscopy history and physical, collect a modified Aldrete score, review the post-bronchoscopy instructions, and the plan for conscious sedation. Place an IV line.

## **3. Tongue Scraping and Oral Rinse (prior to anesthesia)**

### Step 1: Tongue Scraping

Using moderate pressure, rapidly scrap the tongue 6 times to accumulate a buildup of debris on the tongue scraper, swirl the tongue scraper in a specimen container with RNALater to remove tongue debris. Discard tongue scraper. Repeat these steps three additional times with a new scraper, keeping the specimen container lid closed as much as possible to reduce contamination.

### Step 2: Oral Rinse

1) Have subject cough 5 times followed by gargling and swishing sterile saline, and spitting oral rinse into a specimen container that includes RNALater

## **4. Upper Airway Anesthesia**

The spirit of this guideline is to minimize the lidocaine dose delivered to the subject. For purposes of calculation, all lidocaine administered is to be recorded, whether delivery is via gargle, aerosol, spray, or instillation. For subject safety, the following limit on lidocaine dose is suggested: 600mg or 9 mg/kg whichever is less.

## **5. Pre-Bronchoscopy Medication (administered by RN or MD)**

Sedatives/anxiolytics: Fentanyl and midazolam given in small incremental doses as needed (local institutional guidelines for conscious sedation must be followed). If sedation is administered, have naloxone and flumazenil at the ready. Premedication with Benadryl is allowed at the discretion of the bronchoscopist.

## **6. Vital Sign Monitoring**

Record blood pressure, oxygen saturation, and heart rate before and after administration of the pre-bronchoscopy medications. Monitor and record blood pressure, oxygen saturation, pulse rate and oxygen flow rate every 2-4 minutes during bronchoscopy. Inform the physician if there is a fall in oxygen saturation, a change in blood pressure, and significant change in heart rate, mental status, or level of pain.



Wells et al.

### **7. Microbiome saline control samples**

Draw 2.5ml of the 0.9% sterile saline that will be used for BAL into a sterile syringe and transfer into a RNALater containing conical tube. Draw another 2.5 ml of 0.9% sterile saline into a sterile 20cc syringe, flush the saline through the bronchoscope and collect in a sterile specimen cup prior to start of bronchoscopy.

### **8. Introducing the Bronchoscope into the Airways**

Attach the pulse oximeter, automatic sphygmomanometer, and nasal cannula to the participant. Activate monitors and set the oxygen flow between 0.5 - 4 LPM as clinically indicated. Activate the primary suction. Set up the secondary suction system for aspirating secretions from the pharynx. Depending upon the preference of the bronchoscopist, have the volunteer sit on the side of the gurney or lie supine. Place the bite block in position. Squeeze approximately 1 tablespoon of 2% lidocaine jelly onto a 4" X 4" sponge gauge. Wipe the distal region of the bronchoscope beginning approximately 1/2 inch proximal from the tip of the bronchoscope and continuing proximal for approximately 4-5 inches.

### **9. Lower Airway Anesthesia**

Lower airway anesthesia with lidocaine should be performed using local protocols, with the above mentioned limit (600 mg or 9 mg/kg whichever is less). Alert the bronchoscopist when 300 mg of lidocaine has been delivered

### **10. Airway Inspection**

After bronchoscope passes vocal cords, the bronchoscopist should inspect the airways first prior to sample collection. Begin inspection in distal segments while numbing with lidocaine. Grading of airway appearance will be recorded after the procedure using the "Bronchitis index". If abnormal findings are noted, the bronchoscopist has the option of terminating the procedure and providing appropriate follow-up per physician judgment.

### **11. Bronchoscopy sample collection**

#### **The preferred order and locations of procedures are as follows**

1. Protected brush specimen(s) in a lower lobe bronchus (3 brushes total in most instances)
  - a. Advance the Disposable Microbiology Brush into the segment and "drop" the plug. Advance the brush and gently brush the bronchial mucosa (~0.5 inch) while rotating the brush 360 degrees. After about 7 seconds of brushing, retract the brush completely into the inner catheter. Then retract the inner catheter into the outer catheter. Withdraw the microbiology brush assembly from the bronchoscope. Collect 2 additional microbiology brush samples.
2. Wash/BAL (approach: 20cc x1 [repeat if no return]/then 2x40cc, 1x50cc into one segment), using manual suction
  - a. Initial Airway Wash: Two separate 20cc washes will be performed (the first aliquot of each BAL maneuver) and then pooled. These washes will be done using sterile saline ipsilateral to the initial brush site (RML or lingula) and from two distinct segments. Then, after each wash, BAL is continued in the same segment. If the bronchoscopist cannot wedge more distal than RML or lingua,

- then the upper lobe anterior segment is the next choice. A 10cc air chaser is introduced behind the wash sample and manual suction is used. Each 20cc aliquot can be repeated a second time if there is no return. The sample is collected into specifically designated specimen traps on ice. Pool the wash aliquots and transfer for processing.
- b. Bronchoalveolar lavage. While remaining in the same segment as the airway wash, BAL is performed by instilling sterile saline in the following volumes: 2x40cc then 1x50cc. If <15cc of fluid is returned from the combined volume of the 20cc wash and the 2x40cc of lavage, then the 1x50cc lavage should not be performed. After the first wash/BAL is completed, then another segment is cannulated and the wash and BAL are repeated. Specifically, 20cc for wash (with an optional second 20cc wash aliquot if no return the first time), and 2x40cc and 1x50cc for lavage is instilled into this second segment. Again, if <15cc of fluid is returned from the combined volume of the 20cc wash and the 2x40cc of lavage, then the 1x50cc lavage should not be performed. The BAL return from both segments is collected into specifically designated specimen traps on ice. During the BAL procedure, a 10cc air chaser is introduced behind the lavage sample and manual suction is used. Return specimen traps may need to be switched when full, and are collected on ice. It is important to switch back to waste trap and wall suction before bronchoscopist breaks seal, in order to enrich epithelial cell return. If subject has difficulty with coughing, abort the BAL and continue on to brushings and biopsies. If the seal was broken prematurely (i.e. if subject coughed hard enough), do not return to the same segment. Instead, proceed with second round of wash and lavage in new segment. Pool the BAL and transfer to the laboratory for processing.
3. Repeat wash/BAL in a second segment (detailed above)
  4. Cytological brushes x 3 in ipsilateral lower lobe bronchi
    - a. Up to six separate airway epithelial brushings are obtained from lower-lobe segments (3 with protected specimen brushes for microbiome analyses and 3 with disposable cytology brushes for airway epithelial cells). For cytological brushings, deploy each brush at segmental or sub-segmental carina. Advance 1-2 cm but keep the brush in sight. Gently brush the side-wall avoiding any bleeding, rotating the brush, and brushing back and forth approximately 5 times. If a brush has blood on it, dispose of the brush and flush the bronchoscopic channel with a small volume (2-5 mL) of sterile saline before proceeding with additional brushes.
  5. Optional small airway brushings
    - a. For sites with prior IRB approval, up to 12 separate airway epithelial brushings may be obtained from distal airways using a 2.0mm diameter cytology brush. Deploy each brush at the orifice of a right and/or left lower lobe subsegmental bronchus (anterior, lateral and posterior basal, but not superior or medial) and advance carefully 3-5 cm, 1 cm at a time, stopping if any resistance is encountered and withdrawing and repositioning the sheath if necessary. After extending the sheath a maximum of 5 cm, the brush is advanced out of the sheath. If any resistance is encountered the sheath may be pulled back as the brush is advanced. With the brush fully deployed the

Wells et al.

- sheath is very gently moved in a proximal/distal repetition for 15-20 strokes for each brushing. The brush is withdrawn into the sheath and then the sheath is removed from the scope.
6. Endobronchial biopsies in the contralateral lung (up to 8 adequate biopsies, beginning in lower lobe and proceeding cranially)
    - a. Using disposable forceps, up to 10 endobronchial biopsies (as needed to obtain 8 “acceptable” biopsies) are obtained from 2nd-through 5th-order carinae contralateral to the brushing site. Begin with 2-3 lower lobe sub-segmental carina, if patient size allows. Then proceed to segmental carina of the lower lobes. Next proceed to right middle lobe or lingula (segmental carina then main carina). Finally, one may need to biopsy segmental or main carina of ipsilateral upper lobe to acquire 8 acceptable biopsies, however these carina are more technically difficult to biopsy due to location and cartilage content.
    - b. To take biopsies, advance forceps and close forceps over a carina (we typically choose the lateral edges of the carina, if possible, as biopsies from the center of the carina leave a larger wound). Close the forceps and hold for a seven second count. Pull back deliberately with both the forceps (assistant) and the bronchoscope (bronchoscopist’s non-dominant hand).
    - c. Gently remove biopsy from forceps with a tuberculin or other small bore syringe filled with saline into a cell culture dish. Evaluate sample adequacy by identifying those with epithelium and submucosa by direct examination by magnifying glass or dissecting scope.
    - d. In the case of bleeding, 1-3mL of saline wash can be used to clear the field of view. Should bleeding prevent a clear field of view, or other safety concerns arise, the bronchoscopy should be terminated. The ordering of samples is designed to enhance collection of the most important samples in the earliest time points.

## 12. Post-bronchoscopy monitoring

Continue monitoring blood pressure, heart rate, respiratory rate and oxygen saturation every 15 minutes for the first hour and every 30 minutes thereafter until discharged for 1-2 hours if sedation is not given and  $\geq 2$  hours if sedation is used. Remove the IV line once the patient is fully alert and oriented and once it is certain the patient has no delayed hemoptysis. Measure the participant’s FEV1 post-bronchoscopy within 1.5-2 hours after completion of the bronchoscopy. If the FEV1 is  $< 90\%$  of the initial, pre-bronchodilator FEV1, administer 2 -4 puffs albuterol and repeat spirometry 10-15 minutes later.

### Suggested discharge requirements (please adhere to local guidelines)

1. Able to sip water without coughing
2. Heart rate  $< 100$  / minute
3. FEV1  $> 90\%$  initial FEV1
4. Ambulate without difficulty
5. Volunteer is in no apparent distress
6. An adult is available to accompany participant following discharge home

Post-bronchoscopy education and follow-up

Review post-bronchoscopy instructions with the participant, including provision of instructions to contact the physician on call 4-6 hours after being discharged, on the following morning, and at any time the subject thinks he or she may be suffering from a complication. Warn the subjects that small streaks of blood may be noticed in expectorated sputum for a few hours after bronchoscopy, but that these should decrease progressively in volume. The subject should be informed of the possibility of a low-grade fever and a sore throat the night after bronchoscopy, but should also be instructed to call the on-call physician for rigors, production of purulent sputum, worsening hemoptysis, or shortness of breath not promptly relieved by albuterol inhalation.

Contact bronchoscopy participants the night of the bronchoscopy procedure and 24 hours later. Document all findings.

Stand: 29.04.2021

**Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e Absatz 1 SGB V:  
Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis**

<b>Organisationen, die eine erste Einschätzung abgegeben haben [Langfassung (Abkürzung)]</b>	<b>Literatur beigefügt [ja/nein]</b>
Gala Therapeutics; Bevollmächtigte: inspiring-health GmbH (Gala Therapeutics)	ja
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)	ja

Studienlage	
1. Sind Ihnen neben der oben genannten Studie weitere laufende Studien zur Anwendung der Irreversiblen Elektroporation bei Patientinnen oder Patienten mit chronischer Bronchitis bekannt?	
<b>Gala Therapeutics</b>	<p>Gala Therapeutics ist das einzige Unternehmen, das klinische Studien am Menschen durchführt, bei denen die Behandlung mit gepulsten elektrischen Feldern (über eine Form der irreversiblen Elektroporation) in den unteren Atemwegen von Patienten mit chronischer Bronchitis eingesetzt wird.</p> <p>Es gibt 2 weitere laufende Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RheOx-Registrierungsstudie in Europa (NCT04182841)</li> <li>• Gala Early Feasibility Study zu RheOx, in den USA (NCT03631472)</li> </ul>
<b>DGP</b>	Es gibt zwei weitere Studien zur gegenständlichen Methode: RheOx Registry Study (NCT04182841) Gala Early Feasibility Study of RheOx in US (NCT03631472)
<b>Überlegungen, Diskussionspunkte, Fragen</b>	
2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse der RheSolve-Studie keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?	
<b>Gala Therapeutics</b>	<p>Nein. Die RheSolve-Studie ist eine gut konzipierte, randomisierte, multizentrische, länderübergreifende, scheinkontrollierte, doppelblinde klinische Studie, die die Patienten über 2 Jahre nach der Behandlung verfolgt. Die Studie umfasst eine große Anzahl relevanter klinischer Endpunkte, darunter patient-reported outcomes, objektive und gesundheitsökonomische Outcome-Maße. Der primäre Endpunkt (Veränderung des CAT-Scores nach 6 Monaten) wird den klinischen Nachweis für die Wirkung von RheOx bezogen auf die Symptome der Patienten liefern. Dieser wird auch nach 12 Monaten als sekundärer Endpunkt und zusätzlich zur Vollständigkeit nach 24 Monaten gemessen. Weitere sekundäre Endpunkte sind zusätzliche Fragebögen zur Symptombewertung (SGRQ und CASA-Q) über 12 Monate, die den primären Endpunkt über mehrere Messinstrumente hinweg bestätigen sollen. Die Studie umfasst mehrere objektive Messgrößen zur Wirksamkeit wie die Analyse von Atemwegsbiopsien und die histologische Quantifizierung von Becherzellen (zur Beurteilung des Wirkmechanismus), die Häufigkeit von Husten mit einem tragbaren Hustenmonitor nach 6 und 12 Monaten, Veränderungen des Atemwegsvolumens</p>

	mit hochauflösenden CT-Scans nach 6 Monaten und die tabellarische Erfassung der Exazerbationsraten nach 1 Jahr. Darüber hinaus beinhaltet die Studie einen strengen Sicherheitsüberwachungsplan und ein unabhängiges Data Safety Monitoring Board (DSMB), das für die Überwachung der kumulativen Sicherheitsdaten verantwortlich ist, die während des Studienverlaufs gesammelt werden.
<b>DGP</b>	Die RheSolve-Studie ist eine FDA-geprüfte, prospektiv randomisiert Sham-kontrollierte Multi-Center-Studie mit doppelter Verblindung. Die Patienten werden 2 J. nachverfolgt.  Objektive gemessene und subjektive patientenbezogene klinisch relevante, sowie gesundheitsökonomische Endpunkte wurden definiert. Die Behandlungsergebnisse werden bildgebend und histologisch mit den klinischen Ergebnissen korreliert. Es ist zu erwarten, dass eine abschließende Bewertung der gegenständlichen Methode durch die RheSolve-Studie möglich wird.
<b>Überlegungen, Diskussionspunkte, Fragen</b>	

<b>Erkrankung / Indikationsstellung</b>	
3. Inwiefern stellt die einzuschließende Population der RheSolve-Studie aus ihrer Sicht eine geeignete Population dar, um den Nutzen der Irreversiblen Elektroporation belegen zu können?	
<b>Gala Therapeutics</b>	Die in der Studie anvisierte Patientenpopulation stellt eine geeignete Population dar, um den Nutzen der Ablation mittels gepulster elektrischer Felder zu bewerten. Die Patientenpopulation, die in die RheSolve-Studie eingeschlossen wird, ist gut beschrieben und stellt eine Population dar, für die es derzeit keine guten Behandlungsmöglichkeiten gibt. Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist weltweit ein großes Problem der öffentlichen Gesundheit. Zu den vorherrschenden Subtypen der COPD gehören das Emphysem und die chronische Bronchitis (CB). CB ist definiert als chronischer Husten und Sputumproduktion über 3 Monate pro Jahr in 2 aufeinanderfolgenden Jahren. Die Pathophysiologie der CB ist eine chronische Entzündung der Atemwege, die zu einer Überproduktion und Hypersekretion von Mukus zusammen mit einer beeinträchtigten mukoziliären Clearance führt (Verra 2019; Saetta 2000; Innes 2006). Infolgedessen berichten Patienten mit CB über Symptome wie anhaltenden Husten, Schleimproduktion und/oder Kurzatmigkeit. Die Einschlusskriterien der Studie sind sorgfältig gestaltet, um sicherzustellen, dass Patienten mit CB (im Gegensatz zu anderen Ursachen für Husten) identifiziert werden und dies die eindeutige Population ist, um den Nutzen der irreversiblen Elektroporation zu evaluieren, wenn sie in den Atemwegen zur Verbesserung der Symptome von CB eingesetzt wird.

Erkrankung / Indikationsstellung	
<b>DGP</b>	Die Zielpopulation der gegenständlichen Methode sind Patienten mit einer chronisch produktiven Bronchitis ohne schwergradiges Emphysem. Die Einschluss- und Ausschlusskriterien der RheSolve- Studie erscheinen passgenau, um dieses Kollektiv adressieren zu können.
Überlegungen, Diskussionspunkte, Fragen	
4. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Anwendung der Irreversiblen Elektroporation zur Behandlung der chronischen Bronchitis?	
<b>Gala Therapeutics</b>	<p>Das Verfahren ist für erwachsene Patienten mit COPD mit spirometrischer Atemwegsobstruktion und mittelschwerer bis schwerer chronischer Bronchitis vorgesehen, die durch übermäßige Schleimproduktion und Husten gekennzeichnet ist, bei denen andere Ursachen für den Husten ausgeschlossen wurden und die auf eine leitliniengerechte medizinische Therapie nicht ausreichend angesprochen haben. CB tritt häufig bei Rauchern und ehemaligen Rauchern auf - diese Anamnese kann genutzt werden, um CB-Patienten zu identifizieren und möglicherweise andere Ursachen für chronischen Husten auszuschließen.</p> <p>Um Patienten für das Verfahren in der realen klinischen Praxis zu identifizieren, kann die CB-Symptomlast und -spezifität mit Hilfe von Symptomerhebungen (z. B. dem CAT) bestimmt werden. Signifikante CB-Symptome können in einem weiten Bereich der Atemwegsobstruktion vorhanden sein. Die Atemwegsobstruktion wird mit Hilfe von routinemäßigen Lungenfunktionstests bestimmt. Das Kriterium für die Erwägung einer Behandlung mit diesem Verfahren ist ein post-bronchodilatatorischer FEV1 %predicted von <math>\geq 30\%</math> mit einem FEV1/FVC-Verhältnis von <math>&lt; 0,7</math>.</p> <p>Patienten mit einem dominanten Emphysem-Phänotyp profitieren möglicherweise nicht so stark wie Patienten mit einem dominanten CB-Phänotyp, da das Verfahren auf die Atemwege und nicht auf Veränderungen des Lungenparenchyms abzielt, was das Emphysem definiert. Das prozentuale Emphysem wird mittels CT-Scan-Densitometrie bestimmt.</p>
<b>DGP</b>	Die Indikationsstellung erfolgt anhand klinischer Parameter der chronischen Bronchitis, auf Basis der WHO-Definition und gemessen mit Hilfe des COPD Assessment Test (CAT)-Scores sowie des St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ).
Überlegungen, Diskussionspunkte, Fragen	
5. Welche Kontraindikationen sprechen aus Ihrer Sicht gegen die Anwendung der Methode?	



Erkrankung / Indikationsstellung	
<b>Gala Therapeutics</b>	<p>Patienten mit implantierbaren metallischen Geräten, wie z. B. implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren oder Herzschrittmachern, sollten nicht mit diesem Verfahren behandelt werden, zumindest bis weitere Informationen darüber vorliegen, ob die während des Verfahrens abgegebene Energie diese Geräte in irgendeiner Weise beeinflussen könnte. Aus Vorsicht schließen wir auch Patienten mit einer Krankheitsgeschichte von ventrikulären Tachyarrhythmien, signifikanten atrialen Tachyarrhythmien oder einem Herzblock aus. In der bisherigen klinischen Erfahrung mit RheOx wurden keine Arrhythmien durch die Energieabgabe induziert. Es sollte erwähnt werden, dass die Ablation mittels gepulster elektrischer Felder derzeit zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen durch Herzablation eingesetzt wird. Es befinden sich mehrere Technologien für kardiale Indikationen in der Entwicklung und ein System ist bereits für die Behandlung von Vorhofflimmern CE-gekennzeichnet.</p> <p>Vorsicht ist auch bei der Behandlung von Patienten mit Atemwegstents, Klappen oder Coils geboten.</p>
<b>DGP</b>	<p>Methodenbedingt sind Patienten mit metallischen oder aktiven Implantaten und Patienten mit relevanten Herzrhythmusstörungen auszuschließen. Des Weiteren sollten Patienten nicht behandelt werden, deren klinische Symptomatik und Beeinträchtigung der Lebensqualität nicht hauptsächlich auf eine chronische Bronchitis zurückzuführen ist.</p>
<b>Überlegungen, Diskussionspunkte, Fragen</b>	

Nutzen der Methode	
<p>6. Bitte benennen Sie die Behandlungsziele der Irreversiblen Elektroporation zur Behandlung der chronischen Bronchitis in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen (z. B. Morbidität, Lebensqualität).</p>	
<b>Gala Therapeutics</b>	<p>Das Ziel der bronchialen Rheoplastie ist es, nicht-thermische gepulste elektrische Felder an das Epithel der Atemwege abzugeben, um die übermäßige Belastung durch schleimproduzierende Zellen und Entzündungen zu reduzieren und dadurch eine normale, gesunde Epithelregeneration zu ermöglichen. Es wird erwartet, dass dies die Schleimproduktion reduziert, was wiederum die Hustenhäufigkeit verringert und sich in einer verbesserten Lebensqualität für Patienten mit CB niederschlägt. Das Verfahren soll die Symptome von CB verbessern. Dieses Verfahren kann auch die Häufigkeit und/oder Dauer von COPD-Exazerbationen reduzieren.</p>
<b>DGP</b>	<p>Die gegenständliche Methode zielt auf Behandlung der Schleimhaut der Atemwege und hier auf die bei einer chronischen Bronchitis vermehrt vorliegenden schleimproduzierenden Becherzellen und der Endzündungsreaktion in den Atemwegen.</p>

<b>Nutzen der Methode</b>	
	Das therapeutische Ziel ist die Verminderung der Becherzellen und somit Rückgang des chronisch-produktiven Hustens. Primäres Behandlungsziel ist eine Verbesserung des CAT-Scores innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung. Weitere Behandlungsziel ist eine Verbesserung des Hustens und der durch SGRQ-Scores. Letzterer ist insbesondere für die durch Lungenerkrankungen beeinträchtigte Lebensqualität evaluiert. Beide Scores sind bereits in multiplen Studien bei der Beurteilung von Symptomen bzw. Lebensqualität von Patienten mit COPD verwendet worden.
<b>Überlegungen, Diskussionspunkte, Fragen</b>	
7. Welche Erhebungsinstrumente halten Sie bzgl. der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet? Bitte beschreiben Sie bezüglich der Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	
<b>Gala Therapeutics</b>	<p>Die relevantesten, anerkanntesten und am weitesten verbreiteten Fragebögen zur Beurteilung von patient-reported outcomes in dieser Patientenpopulation sind der COPD Assessment Test (CAT) und der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Beides sind validierte Instrumente zur Bewertung von Symptomen, die in COPD-Studien und in der klinischen Praxis eingesetzt werden. Ein weiteres Erhebungsinstrument, das bei chronischer Bronchitis validiert wurde, ist der Cough and Sputum Assessment Questionnaire (CASA-Q). Die RheSolve-Studie verwendet alle drei dieser Instrumente.</p> <p>Der CAT ist das in der klinischen Praxis am häufigsten verwendete Instrument für Patienten mit COPD und chronischer Bronchitis. Es handelt sich um einen kurzen Fragebogen, der aus 8 Items besteht, die jeweils vom Patienten auf einer Skala von 0 bis 5 bewertet werden, mit einem Gesamtscore der von 0-40 reicht. Die minimally clinically important difference (MCID) liegt bei einer Veränderung von 2 Punkten (Kon 2014; Mullerova 2020). Das Instrument hat gute diskriminante Eigenschaften und ist für die Patienten einfach auszufüllen, was in großen, multizentrischen klinischen Studien wichtig ist. Die ersten beiden Fragen des CAT-Instruments beziehen sich direkt auf die Hustenhäufigkeit und die Schleimproduktion, so dass dieses Instrument die Bewertung der primären chronischen Bronchitis-Symptome ermöglicht, auf die RheOx einwirken soll. (Mullerova 2020).</p> <p>Der SGRQ ist ebenfalls ein validierter, atemwegsspezifischer Lebensqualitätsfragebogen, der zur Messung des Gesundheitszustands bei Patienten mit COPD oder Asthma entwickelt wurde (Jones 1992). Der SGRQ wurde häufig als Outcome-Maß in COPD-Studien verwendet (Glaab 2010). Mehrere Studien haben chronische Bronchitis-Symptome (Husten und Sputum) mit schlechteren SGRQ-Scores in Verbindung gebracht (Glaab 2010; Doll 2003). Der SGRQ ist länger und komplexer für die Patienten auszufüllen und ist schwieriger zu analysieren als der CAT. Die MCID für den SGRQ liegt bei einer Veränderung von 4 Punkten (Jones 2015).</p>

<b>Nutzen der Methode</b>	
	Der CASA-Q ist ein Fragebogen zur Lebensqualität, der entwickelt wurde, um Husten- und Auswurfssymptome und deren Auswirkungen auf Patienten mit chronischer Bronchitis zu bewerten. Der CASA-Q bewertet Husten und Auswurf anhand ihrer Häufigkeit, ihres Schweregrads und ihrer Auswirkungen auf die täglichen Aktivitäten. Er wurde als Reaktion auf den fehlenden Fokus auf die Auswirkungen von Husten und Sputum in anderen atemungsbezogenen QoL-Instrumenten entwickelt, und um die Entwicklung von Therapien für CB zu unterstützen. Er wurde in einer CB-Population validiert (Crawford 2008). Einzelne Domänen-Scores (Hustenhäufigkeit, Hustenschwere) sind ebenfalls validiert worden. Der CASA-Q enthält 4 Domänen anstelle eines Gesamtscores. Es wurde keine MCID für den CASA-Q ermittelt.
<b>DGP</b>	Der CAT-Score ist insbesondere im Hinblick auf Symptome und der SGRQ-Score im Hinblick auf Lebensqualität im Kontext von Lungenerkrankungen etabliert. Für den CAT-Score gilt eine Verbesserung um 2 Punkte als minimale klinisch bedeutsame Verbesserung (MCID) <sup>1</sup> und beim SGRQ ist eine Verbesserung um 4 Punkte als MCID etabliert <sup>2</sup> . Analysen zum Anteil der Patienten, die eine Verbesserung mindestens in Höhe der MCID in beiden Scores erreichen, sind in der RheSolve-Studie a priori nicht etabliert
<b>Überlegungen, Diskussionspunkte, Fragen</b>	
8. Welche Vorteile und welche Risiken sehen Sie bzgl. der Irreversiblen Elektroporation zur Behandlung der chronischen Bronchitis? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	
<b>Gala Therapeutics</b>	Die bronchiale Rheoplastie ist ein minimalinvasives Verfahren, das auf verschiedene Endeffektoren abzielt, die der CB-Phänotyp mit sich bringt, wie z. B. die schleimproduzierenden Zellen im Epithel der Atemwege. Es gibt kein anderes Medikament oder Gerät, das diesen klinischen Bedarf bei Patienten mit chronischer Bronchitis direkt anspricht. Die Energie mittels gepulster elektrischer Felder verursacht keine thermische Verletzung der Atemwege. Dies ist aus mehreren Gründen wichtig, unter anderem wegen der geringeren Komplikationen nach dem Eingriff. Die Hauptrisiken, die mit dem Verfahren verbunden sind, treten in der ca. 30-tägigen Erholungsphase nach der Intervention auf und sind im Wesentlichen die gleichen wie bei einer diagnostischen Standard-Bronchoskopie. Zu diesen Risiken gehören Halsschmerzen, eine im Allgemeinen leichte Hämoptyse und gelegentliche leichte Exazerbationen während der Untersuchung. Zum Vergleich: Eine Analyse der SPIROMICS-Studie zeigte eine 12%ige Rate an behandlungsbedürftigen respiratorischen Komplikationen nach einer rein diagnostischen Bronchoskopie, die bei COPD-Patienten durchgeführt wurde (Wells 2019). Analysen zum Anteil der Patienten, die eine Verbesserung mindestens in Höhe der MCID in beiden Scores erreichen, sind in der RheSolve-Studie a priori nicht etabliert.

Nutzen der Methode	
<b>DGP</b>	Bis dato existiert kein interventionelles oder medikamentöses Therapieverfahren, welches spezifisch Sekretproduktion und produktiven Husten bei Patienten mit chronischer Bronchitis adressiert. Da eine Vielzahl von Patienten durch diese Symptome in der Lebensqualität eingeschränkt ist, wäre die Etablierung eines symptomlindernden Verfahrens sehr wünschenswert. Zu den potentiellen Risiken dieses interventionellen Verfahrens gehören Herzrhythmusstörungen, Bluthusten, Narbenbildung in den Atemwegen sowie Exazerbationen der COPD und Lungenentzündungen. Mit Ausnahme milden und selbstlimitierenden Bluthustens wurden in einer ersten Anwendungsstudie keine prozedur-assoziierten Komplikationen beobachtet <sup>3</sup> .
<b>Überlegungen, Diskussionspunkte, Fragen</b>	

Medizinische Notwendigkeit	
9. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der Irreversiblen Elektroporation zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit chronischer Bronchitis ein?	
<b>Gala Therapeutics</b>	Patienten mit CB sind derzeit eine unterversorgte Population und ein Phänotyp innerhalb des COPD-Spektrums. Für sie gibt es keine medizinischen, chirurgischen oder gerätebasierten Behandlungsoptionen, die sich direkt auf ihren Husten oder ihre Schleimhypersekretion beziehen. Das Hauptziel der irreversiblen Elektroporation bei Patienten mit chronischer Bronchitis ist es, die übermäßige Anzahl der schleimproduzierenden Zellen in den Atemwegen zu reduzieren und die Symptome zu verbessern. Da die CB-Symptomlast über einen weiten Bereich von Atemwegsobstruktionsgraden vorhanden ist, haben viele Patienten trotz ihrer extrem schlechten Lebensqualität noch keine signifikante Atemwegsobstruktion. Daher werden CB-Patienten typischerweise erst dann von großen tertiären Versorgungszentren gesehen, wenn sich ihr Zustand deutlich verschlechtert hat und/oder sie ein schweres Emphysem entwickelt haben. Das RheOx-Verfahren könnte eine Behandlungsoption bieten, die etwas früher im Betreuungskontinuum eingeführt werden kann und dazu beitragen könnte, ein weiteres Fortschreiten der COPD zu verhindern.
<b>DGP</b>	Das primäre Therapieziel der gegenständlichen Methode ist die Minderung der Symptomlast von Husten und Auswurf. Eine Behandlung der Patienten mit chronischer Bronchitis führt zu einer signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität, gemessen anhand des SGRQ. Die bisherigen Daten deuten zudem darauf hin, dass der Therapieerfolg, gemessen an der Verbesserung im SGRQ, zumindest über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten nach der Intervention anhält. <sup>3</sup>

<b>Medizinische Notwendigkeit</b>	
Überlegungen, Diskussionspunkte, Fragen	
<b>Voraussetzungen für die Anwendung der Methode</b>	
10. Wie erfolgt die sachgerechte Durchführung der Irreversiblen Elektroporation, beispielsweise mit Blick auf die technischen Eigenschaften, die Qualifikation der Anwender und den Behandlungsablauf?	
<b>Gala Therapeutics</b>	Der Eingriff wird von einem kompetenten Bronchoskopiker unter Vollnarkose oder tiefer Sedierung durchgeführt. Der Bronchoskopiker leitet die Bronchoskopie gemäß dem Behandlungsstandard ein. Das Bronchoskop wird zunächst zu den Segmenten des Unterlappens navigiert und der RheOx-Katheter wird in den Arbeitskanal des therapeutischen Bronchoskops eingeführt. Anschließend wird der RheOx-Katheter über das distale Ende des Bronchoskops hinaus verlängert und der erste Zielbereich mit dem Katheter durchgängig gemacht. Die Elektrode am Ende des Katheters wird expandiert, um einen guten Kontakt mit den Atemwegswänden zu gewährleisten, und das Fußpedal wird vom Bronchoskopiker betätigt, wodurch für ca. 5-10 Sekunden gepulste elektrische Feldenergie an das Gewebe abgegeben wird. Der Katheter wird dann zusammengeklappt und nach proximal bewegt, wobei eine leichte Überlappung mit der vorherigen Aktivierung sichergestellt wird, um ein kontinuierliches Behandlungsmuster zu schaffen, und die nächste Aktivierung wird abgegeben. Dieser Vorgang wird so lange wiederholt, bis alle zugänglichen Segmente und Teilsegmente behandelt wurden. Die Kontaktlänge der Elektrode ist direkt vom Durchmesser der Atemwege abhängig, daher wird die Anzahl der Gesamtaktivierungen durch die Anatomie des Patienten (d. h. Länge und Umfang der Atemwege) bestimmt. Typischerweise werden etwa 40-60 Aktivierungen in jeder Lunge durchgeführt.
<b>DGP</b>	Der Eingriff erfolgt im Rahmen einer Bronchoskopie in Allgemeinanästhesie. Der Eingreifer führt die flexible Bronchoskopie durch, wobei das dezidierte Katheter durch den Arbeitskanal eines flexiblen Bronchoskopes in die Atemwege vorgebracht wird. Die Elektrode am Katheter wird expandiert, ein guter Kontakt der Elektrode mit der Schleimhaut sichergestellt und anschl. durch Aktivierung des Fußschalters über 5-10 Sekunden, die elektrische Feldenergie appliziert. Dieser Vorgang wird sukzessive über die Schleimhaut der gesamten zentralen Atemwege einer Lunge bis in die Segment- und Subsegmentbronchien durchgeführt. Insgesamt dauert ein Eingriff 30-45 Minuten. Die Behandlung der Gegenseite erfolgt analog hierzu 4 Wochen später. Der Eingreifer sollte Facharzt für Pneumologie sein und ausreichend Erfahrung auf dem Gebiet der interventionellen Pneumologie haben.
Überlegungen, Diskussionspunkte, Fragen	

Sonstige Aspekte	
11. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	
<b>Gala Therapeutics</b>	Die Unterfinanzierung des neuen Verfahrens ist offensichtlich: In der relevanten DRG E02D übersteigen die Kosten des Verfahrens die Standardabweichung der DRG. Der NUB-Status 1 wurde vom InEK nicht gewährt, daher kann ein NUB-Entgelt nicht verhandelt werden. Es ist unklar, wie eine Erprobungsstudie bei deutlicher Unterfinanzierung durchgeführt werden kann. Eine Klärung dieses Sachverhalts vor Beginn einer Studie ist dringend notwendig.
Überlegungen, Diskussionspunkte, Fragen	

## Literaturlisten

## Literaturliste Gala Therapeutics

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Verra F, Escudier E, Lebargy F, Bernaudin JF, De Crémoux H, Bignon J.
	TI:	Ciliary abnormalities in bronchial epithelium of smokers, ex-smokers, and nonsmokers.
	SO:	Am J Respir Crit Care Med. 1995;151:630-4.
2	AU:	Saetta M, Turato G, Baraldo S, Zanin A, Braccioni F, Mapp CE, Maestrelli P, Cavallese G, Papi A, Fabbri LM.
	TI:	Goblet cell hyperplasia and epithelial inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation.
	SO:	Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(3 Pt 1):1016-21.
3	AU:	Innes AL, Woodruff PG, Ferrando RE, Donnelly S, Dolganov GM, Lazarus SC, Fahy JV
	TI:	Epithelial mucin stores are increased in the large airways of smokers with airflow obstruction.
	SO:	Chest. 2006;130(4):1102-8.
4	AU:	Kon SS, Canavan JL, Jones SE, Nolan CM, Clark AL, Dickson MJ, Haselden BM, Polkey MI, Man WD.
	TI:	Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis.
	SO:	Lancet Respir Med 2014; 2(3): 195-204.
5	AU:	Mullerova H, Dransfield M, Thomashow B, et. al
	TI:	Clinical Development and Research Applications of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test.

	SO:	Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(9):1058-67.
6	AU:	Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P
	TI:	A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire.
	SO:	Am Rev Respir Dis 1992, 145:1321-1327.
7	AU:	Glaab, T, C Vogelmeier, and R Buhl
	TI:	Outcome Measures in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Strengths and Limitations.
	SO:	Respir Res, 2010, 11:79.
8	AU:	Doll H1, Duprat-Lomon I, Ammerman E, Sagnier PP.
	TI:	Validity of the St George's respiratory questionnaire at acute exacerbation of chronic bronchitis: comparison with the Nottingham health profile.
	SO:	Qual Life Res. 2003 Mar;12(2):117-32.
9	AU:	Jones PW.
	TI:	St. George's Respiratory Questionnaire
	SO:	MCID. COPD 2015; 2(1):75-79
10	AU:	Crawford B, Monz B, Hohlfeld J, Roche N, Rubin B, Magnussen H et al.
	TI:	Development and validation of a cough and sputum assessment questionnaire.
	SO:	Respiratory Medicine 2008;102(11):1545-1555.
	AU:	Wells JM, Arenberg DA, Barjaktarevic I, Bhatt SP, Bowler RP, Christenson SA, Couper DJ, Dransfield MT, Han MK, Hoffman EA, Kaner RJ, Kim V, Kleerup E, Martinez FJ, Moore WC, O'Beirne SL, Paine R 3rd, Putcha N, Raman SM, Barr RG, Rennard SI, Woodruff PG, Curtis JL.



11	TI:	Safety and Tolerability of Comprehensive Research Bronchoscopy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Results from the SPI-ROMICS Bronchoscopy Substudy.
	SO:	Ann Am Thorac Soc. 2019;16(4):439-446.

**Literaturliste DGP**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Kon SS, Canavan JL, Jones SE, et al.
	TI:	Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis
	SO:	Lancet Respir Med 2014;2:195-203
2	AU:	PW Jones
	TI:	St George's respiratory questionnaire
	SO:	MCID COPD 2005;2:75-79
3	AU:	Valipor A, Fernandez-Bussy S, Ing AJ, et al.
	TI:	Bronchial Rheoplasty for Chronic Bronchitis.
	SO:	Am J Respir Crit Care Med 2020;202:681–689. Respir Crit Care Med 2020;202:681–689.



## Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen (IQWiG)  
Ressort Nichtmedikamentöse Verfahren  
Im Mediapark 8  
D-50670 Köln

nur per E-Mail an [nmv@iqwig.de](mailto:nmv@iqwig.de) und  
[Auftraege@iqwig.de](mailto:Auftraege@iqwig.de)

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
Methodenbewertung

Besuchsadresse:  
Gutenbergstr. 13  
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Barbara Tödtle  
Verena Eustermann  
Abteilung Methodenbewertung  
und veranlasste Leistungen

Telefon:  
030 275838456

Telefax:  
030 275838405

E-Mail:  
Erprobung137e@g-ba.de

Internet:  
[www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)

Unser Zeichen:  
BVh-20-003

Datum:  
19. März 2021

### **Auftrag zur systematischen Überprüfung eines Bewertungsergebnisses gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V:**

Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis (BVh-20-003)

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,  
sehr geehrter Herr Professor Sauerland,

mit Beschluss vom 18. März 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einem Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V festgestellt, dass für die Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V) und zugleich gemäß § 137h Absatz 4 SGB i.V.m. 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der vorgenannten Methode eingeleitet.

Mit Beschluss vom 21. Juli 2016 hat der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen regelhaft beauftragt, die im Rahmen von Bewertungsverfahren gemäß § 137h SGB V von Krankenhäusern und Medizinprodukteherstellern an den G-BA übermittelten Informationen zu neuen Methoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklassen zu bewerten.

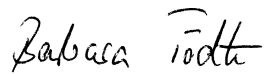
In diesem Regelauftrag ist auch vorgesehen, dass die Geschäftsstelle des G-BA das IQWiG ergänzend mit einer systematischen Erfassung und Bewertung der Evidenz zu der jeweiligen Methode beauftragen kann, sofern der G-BA (nach Potenzialfeststellung) ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung einleitet. Infolge der gesetzlichen Neuregelungen des § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V (Wegfall der Potenzialfeststellung) sind Anpassungen im Beschluss vom 21. Juli 2016 erforderlich. Der UA MB hatte sich in seiner Sitzung am 11. März 2021 darauf verständigt, dass die Geschäftsstelle des G-BA bis zur Änderung des Beschlusses zur Regelbeauftragung durch das Plenum das IQWiG mit der systematischen Überprüfung der Evidenz beauftragen kann, sofern der G-BA - wie im vorliegenden Fall - einen Beschluss nach 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 2 VerfO fasst.

Daher beauftragen wir Sie hiermit mit der systematischen Erfassung und Bewertung der Evidenz zu dieser Methode. Gemäß dem vorgenannten Regelauftrag ist der entsprechende Bericht zur

systematischen Bewertung der Methode dem G-BA spätestens 8 Wochen nach der Beauftragung zuzuleiten; wir bitten Sie daher um Übersendung des Berichts bis zum 17. Mai 2021.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i.A.        Barbara Tödte  
              Referentin



IQWiG-Berichte – Nr. 1113

# **Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis**

**Addendum zum Auftrag H20-03**

## **Addendum**

Auftrag: H21-02  
Version: 1.0  
Stand: 12.05.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis – Addendum zum Auftrag H20-03

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

19.03.2021

## **Interne Auftragsnummer**

H21-02

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Yvonne Zens
- Sebastian Grümer
- Marco Knelangen
- Stefan Sauerland

**Schlagwörter:** Bronchiale Rheoplastie, Bronchitis – Chronische, Gerätezulassung, Risikoabschätzung, Nutzenbewertung

**Keywords:** Bronchial Rheoplasty, Bronchitis – Chronic, Device Approval, Risk Assessment, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>2</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>3</b>
<b>3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>3</b>
<b>3.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>4</b>
3.2.1 Bibliografische Datenbanken .....	4
3.2.2 Studienregister .....	4
3.2.3 Systematische Übersichten.....	4
3.2.4 Selektion relevanter Studien.....	4
<b>3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>5</b>
<b>4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung</b> .....	<b>5</b>
4.1.1 Bibliografische Datenbanken .....	5
4.1.2 Studienregister .....	5
4.1.3 Systematische Übersichten.....	6
4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	6
<b>4.2 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien</b> .....	<b>6</b>
<b>4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien</b> .....	<b>6</b>
<b>4.4 Zusammenfassung</b> .....	<b>6</b>
<b>5 Fazit</b> .....	<b>7</b>
<b>6 Literatur</b> .....	<b>8</b>
<b>Anhang A – Suchstrategien</b> .....	<b>9</b>
<b>A.1 – Bibliografische Datenbanken</b> .....	<b>9</b>
<b>A.2 – Studienregister</b> .....	<b>12</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	3

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	5



### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRE	irreversible Elektroporation
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 19.03.2021 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Ergänzung des Auftrags H20-03 beauftragt, die Aussagen der Bewertung gemäß § 137h SGB V zu Nutzen, Schädlichkeit und Unwirksamkeit der Methode irreversible Elektroporation (IRE) bei chronischer Bronchitis zu überprüfen.

## **Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für die IRE bei chronischer Bronchitis festzustellen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung H20-03 herangezogenen Unterlagen weitere, relevante Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung für die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit erkennbar sind. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen oder zur Schädlichkeit oder zur Unwirksamkeit der Methode zu liefern.

## **Methoden**

Es sollten randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen werden, die die Methode der IRE bei chronischer Bronchitis im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte untersuchten und nicht bereits im Rahmen der Bewertung gemäß § 137h herangezogen worden waren.

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database. Die Suche fand am 25.03.2021 statt. Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister und die Sichtung von Referenzlisten. Die Selektion relevanter Studien erfolgte durch 2 Reviewerinnen oder Reviewer unabhängig voneinander.

## **Ergebnisse**

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen oder laufenden Studien identifiziert, die sich auf die vorliegende Fragestellung bezogen. Darüber hinaus wurde der schon in der §-137h-Bewertung H20-03 bekannte Studienregistereintrag zur RheSolve-Studie (NCT04677465) aktualisiert: Der Status wurde von „geplant“ in „rekrutierend“ geändert.

## **Fazit**

Nach systematischer Überprüfung sind für die IRE bei chronischer Bronchitis weiterhin weder Nutzen noch Unwirksamkeit oder Schädlichkeit erkennbar. Über die bereits in der §-137h-Bewertung berücksichtigten Studien hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis von Nutzen, Unwirksamkeit oder Schädlichkeit zu liefern.

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in einem Beschluss nach § 137h SGB V festgestellt, dass für die irreversible Elektroporation (IRE) bei chronischer Bronchitis weder der Nutzen noch Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist (Beschluss vom 18.03.2021 [1]). Darüber hinaus hat der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 19.03.2021 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag H20-03 (Bewertung gemäß § 137h der irreversiblen Elektroporation bei chronischer Bronchitis) beauftragt.

Gegenstand der Beauftragung war, die Aussagen zu Nutzen, Schädlichkeit und Unwirksamkeit der gemäß § 137h SGB V bewerteten Methode

- IRE bei chronischer Bronchitis

zu überprüfen.

Im Rahmen der §-137h-Bewertung konnten zur Bewertung des Nutzens keine Studien herangezogen werden. Die vorgelegten Fallserien (1 Analyse gepoolter Daten aus den 2 Fallserien CS001 und CS002 [2-4] sowie Zwischenergebnisse aus den 2 noch nicht abgeschlossenen Fallserien CS003 [5] und CS004 [6]) wurden aufgrund ihrer Evidenzstufe für die Bewertung gemäß § 137h zur ergänzenden Sichtung auf Schädlichkeit herangezogen.

Im Übermittlungsformular wurde auf 2 Studien verwiesen, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen, darunter 1 randomisierte kontrollierte Studie (RCT), The RheSolve-Study [7], (vergleiche Tabelle 1 sowie Abschnitt 2.3 in der §-137h-Bewertung H20-03).

## **2 Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für die IRE bei chronischer Bronchitis festzustellen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung H20-03 herangezogenen Unterlagen weitere, relevante Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung für die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit erkennbar sind. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen oder zur Schädlichkeit oder zur Unwirksamkeit der Methode zu liefern.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

### 3 Methoden

#### 3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde geprüft, ob zusätzliche abgeschlossene Studien identifiziert werden können, die die getroffene Einschätzung, dass für die gegenständliche Methode weder der Nutzen noch die Schädlichkeit noch die Unwirksamkeit erkennbar sind, infrage stellen beziehungsweise ihren Nutzen, ihre Schädlichkeit oder ihre Unwirksamkeit bereits hinreichend belegen könnten. Darüber hinaus wurde geprüft, ob zusätzliche laufende Studien identifiziert werden, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen, zur Schädlichkeit oder zur Unwirksamkeit der Methode zu liefern.

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens, aber auch der Schädlichkeit oder Unwirksamkeit einer medizinischen Intervention. Für die vorliegende Fragestellung ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Daher sollte auf dieser Evidenzstufe geprüft werden, ob RCTs identifiziert werden, die die in der §-137h-Bewertung H20-03 getroffenen Einschätzungen infrage stellen.

Es ergaben sich die folgenden Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung:

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Personen mit moderater bis schwerer chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD-Schweregrad GOLD 1 bis 3, die trotz leitliniengerechter Therapie symptomatisch bleiben
E2	Prüfintervention: IRE als zusätzliche Behandlung zur bisherigen leitliniengerechten Therapie
E3	Vergleichsintervention: Beibehaltung der bisherigen leitliniengerechten Therapie
E4	patientenrelevante Endpunkte, insbesondere <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Morbidität (zum Beispiel respiratorische Symptome, Exazerbationen)</li> <li>▪ Krankenhausaufenthalte</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ unerwünschte Ereignisse</li> </ul>
E5	randomisierte kontrollierte Studie
E6	Dokument nicht bereits im Rahmen der §-137h-Bewertung herangezogen
E7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E8	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup> oder laufende Studie
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht [8] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [9] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COPD: Chronic obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; IRE: irreversible Elektroporation</p>	

## **3.2 Informationsbeschaffung**

### **3.2.1 Bibliografische Datenbanken**

Die systematische Literaturrecherche wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Studien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanten Studien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database

### **3.2.2 Studienregister**

Die folgenden Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

### **3.2.3 Systematische Übersichten**

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien gesichtet.

### **3.2.4 Selektion relevanter Studien**

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen Beiden aufgelöst. Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten wurden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Auch die Informationen aus Studienregistern wurden von 2 Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet.

## **3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse**

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den in den Allgemeinen Methoden [10] des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

#### 4.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienelektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A.1. Die Suche fand am 25.03.2021 statt.

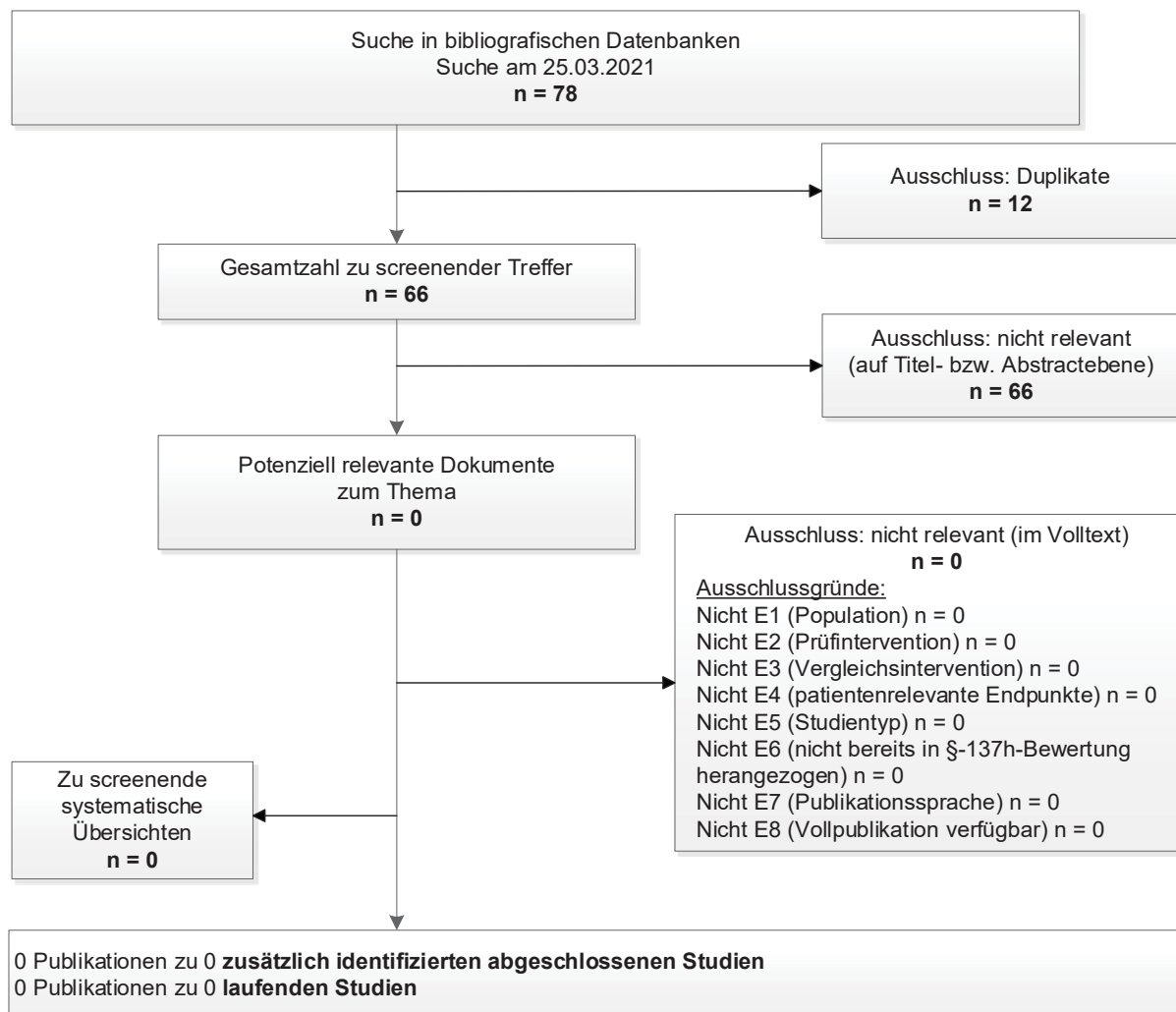


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienelektion

#### 4.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden keine zusätzlichen relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Anhang A.2. Die Suche in Studienregistern fand am 25.03.2021 statt.

#### **4.1.3 Systematische Übersichten**

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine systematischen Übersichten identifiziert (siehe Abbildung 1).

#### **4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Durch die Informationsbeschaffung im Rahmen des vorliegenden Addendums wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen Studien identifiziert. Zusätzliche laufende Studien wurden ebenfalls nicht identifiziert.

#### **4.2 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien**

Es wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen Studien identifiziert.

#### **4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien**

Es wurden keine zusätzlichen laufenden Studien identifiziert.

#### **4.4 Zusammenfassung**

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen oder laufenden Studien identifiziert, die sich auf die vorliegende Fragestellung bezogen. Darüber hinaus wurde der schon in der §-137h-Bewertung H20-03 bekannte Studienregistereintrag zur RheSolve-Studie (NCT04677465) aktualisiert: Der Status wurde von „geplant“ in „rekrutierend“ geändert.



## 5 Fazit

Nach systematischer Überprüfung sind für die IRE bei chronischer Bronchitis weiterhin weder Nutzen noch Unwirksamkeit oder Schädlichkeit erkennbar. Über die bereits in der §-137h-Bewertung berücksichtigten Studien hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis von Nutzen, Unwirksamkeit oder Schädlichkeit zu liefern.

## 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über das Bewertungsergebnis nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V: Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis [online]. 2021 [Zugriff: 29.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4751/2021-03-18\\_137h-BVh-20-003\\_IRE.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4751/2021-03-18_137h-BVh-20-003_IRE.pdf).
2. Valipour A, Fernandez-Bussy S, Ing AJ et al. Bronchial Rheoplasty for Treatment of Chronic Bronchitis. Twelve-Month Results from a Multicenter Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(5): 681-689. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.201908-1546OC>.
3. Gala Therapeutics. A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the Gala Airway Treatment System on Patients with Chronic Bronchitis in Australia [online]. 2018 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=372426>.
4. Gala Therapeutics. Gala FIH Feasibility Study for the Treatment of Chronic Bronchitis [online]. 2020 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03107494>.
5. Gala Therapeutics. Gala Early Feasibility Study of RheOx (Gala\_EFS) [online]. 2019 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03631472>.
6. Gala Therapeutics. Gala Treatment for Chronic Bronchitis in Canada [online]. 2020 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03385616>.
7. Gala Therapeutics. Clinical Study of the RheOx Bronchial Rheoplasty System in Treating the Symptoms of Chronic Bronchitis (RheSolve) [online]. 2021 [Zugriff: 15.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04677465>.
8. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline; structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 18.11.2020]. URL: [https://database.ich.org/sites/default/files/E3\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf).
9. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
11. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions; version 6; technical supplement to chapter 4: searching for and selecting studies [online]. 2019 [Zugriff: 15.01.2020]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.
12. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

## Anhang A – Suchstrategien

### A.1 – Bibliografische Datenbanken

#### 1. MEDLINE

##### *Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to March 24, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [11] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)
- Systematische Übersicht: Wong [12] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp Bronchitis/
2	exp Pulmonary Disease Chronic Obstructive/
3	(chronic* adj2 bronchiti*).ti,ab.
4	((chronic adj1 obstructive adj1 (lung or pulmonary) adj1 disease) or COPD).ti,ab.
5	or/1-4
6	Ablation Techniques/
7	(rheoplasty or RheOx or gala or ablation*).ti,ab.
8	((nonthermal* or non-thermal* or pulsed*) and electric* and field*).ti,ab.
9	or/6-8
10	randomized controlled trial.pt.
11	controlled clinical trial.pt.
12	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
13	drug therapy.fs.
14	or/10-13
15	Cochrane database of systematic reviews.jn.
16	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
17	meta analysis.pt.
18	or/15-17
19	or/14,18
20	19 not (exp animals/ not humans.sh.)
21	and/5,9,20
22	21 not (comment or editorial).pt.
23	22 and (english or german).lg.

##### *Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations March 24, 2021

#	Searches
1	(chronic* and bronchiti*).ti,ab.
2	((chronic and obstructive and (lung or pulmonary) and disease) or COPD).ti,ab.
3	or/1-2
4	(rheoplasty or RheOx or gala or ablation*).ti,ab.
5	((nonthermal* or non-thermal* or pulsed*) and electric* and field*).ti,ab.
6	or/4-5
7	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
8	trial.ti.
9	or/7-8
10	(search or meta analysis or MEDLINE or systematic review).ti,ab.
11	or/9-10
12	and/3,6,11
13	12 not (comment or editorial).pt.
14	13 and (english or german).lg.

## 2. Embase

### *Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2021 March 24

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [12] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp bronchitis/
2	chronic obstructive lung disease/
3	(chronic* adj2 bronchiti*).ti,ab.
4	((chronic adj1 obstructive adj1 (lung or pulmonary) adj1 disease) or COPD).ti,ab.
5	or/1-4
6	bronchial rheoplasty/ or endobronchial catheter/
7	(rheoplasty or RheOx or gala or ablation*).ti,ab.
8	((nonthermal* or non-thermal* or pulsed*) and electric* and field*).ti,ab.
9	or/6-8
10	(random* or double-blind*).tw.
11	placebo*.mp.
12	or/10-11
13	and/5,9,12
14	13 not medline.cr.
15	14 not (exp animal/ not exp human/)
16	15 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
17	16 and (english or german).lg.

### 3. The Cochrane Library

#### *Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 3 of 12, March 2021
- Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 3 of 12, March 2021

#	Searches
#1	[mh "Bronchitis"]
#2	[mh "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"]
#3	(chronic* NEAR/2 bronchiti*):ti,ab
#4	((chronic NEAR/1 obstructive NEAR/1 (lung or pulmonary) NEAR/1 disease) or COPD):ti,ab
#5	#1 or #2 or #3 or #4
#6	[mh ^"Ablation Techniques"]
#7	(rheoplasty or RheOx or gala or ablation*):ti,ab
#8	((nonthermal* or non-thermal* or pulsed*) and electric* and field*):ti,ab
#9	#6 or #7 or #8
#10	#5 and #9 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols
#11	#5 and #9 in Trials
#12	#11 not (*clinicaltrial*gov* or *who*trialssearch* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#13	#12 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))

### 4. Health Technology Assessment Database

#### *Suchoberfläche: INAHTA*

#	Searches
1	"Bronchitis"[mhe]
2	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[mhe]
3	(chronic* AND bronchiti*)[Title] OR (chronic* AND bronchiti*)[abs]
4	((chronic AND obstructive AND (lung OR pulmonary) AND disease) OR COPD)[Title] OR ((chronic AND obstructive AND (lung OR pulmonary) AND disease) OR COPD)[abs]
5	#4 OR #3 OR #2 OR #1
6	"Ablation Techniques"[mh]
7	(rheoplasty OR RheOx OR gala OR ablation*)[Title] OR (rheoplasty OR RheOx OR gala OR ablation*)[abs]
8	((nonthermal* OR non-thermal* OR pulsed*) AND electric* AND field*)[Title] OR ((nonthermal* OR non-thermal* OR pulsed*) AND electric* AND field*)[abs]
9	#8 OR #7 OR #6
10	#9 AND #5

## A.2 – Studienregister

### 1. ClinicalTrials.gov

**Anbieter:** *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
---------------

( rheoplasty OR RheOx OR gala OR ablation OR electric field OR electric fields ) AND ( chronic bronchitis OR chronic obstructive pulmonary disease OR chronic obstructive lung disease OR COPD )
--

### 2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

**Anbieter:** *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
---------------

rheoplasty OR RheOx OR Gala AND chronic bronchitis OR Gala AND chronic obstructive lung disease OR Gala AND chronic obstructive pulmonary disease OR Gala AND COPD OR ablation AND chronic bronchitis OR ablation AND chronic obstructive lung disease OR ablation AND chronic obstructive pulmonary disease OR ablation AND COPD OR electric field* AND chronic bronchitis OR electric field* AND chronic obstructive lung disease OR electric field* AND chronic obstructive pulmonary disease OR electric field* AND COPD
--

# Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung  
eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung  
gemäß § 137e SGB V:  
Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis

Vom T. Monat JJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJ Folgendes beschlossen:

- I. Das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V der Irreversiblen Elektroporation bei chronischer Bronchitis wird im Hinblick auf eine laufende Studie ausgesetzt.
- II. Der Beschluss ist gültig bis zum 31. Dezember 2024.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine  
Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V:  
Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis

Vom T. Monat JJJJ

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Anlass und Hintergrund</b> .....	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>Beschreibung der Methode</b> .....	<b>2</b>
<b>2.3</b>	<b>Evidenzlage</b> .....	<b>3</b>
<b>2.4</b>	<b>Fragestellung der Erprobung und Anforderungen an das Studiendesign</b> .....	<b>3</b>
<b>2.5</b>	<b>Laufende Studie zur gegenständlichen Methode</b> .....	<b>4</b>
	2.5.1 Beschreibung der laufenden Studie .....	4
	2.5.2 Abgleich der laufenden Studien mit der Erprobungsfragestellung.....	5
<b>2.6</b>	<b>Gesamtbewertung der laufenden Studie</b> .....	<b>6</b>
<b>3.</b>	<b>Stellungnahmeverfahren</b> .....	<b>6</b>
<b>4.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>6</b>
<b>5.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>6</b>
<b>6.</b>	<b>Fazit</b> .....	<b>7</b>



## **1. Rechtsgrundlage**

Stellt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) fest, dass für die zu bewertende Methode weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V), entscheidet er innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach § 137h Absatz 1 Nummer 3 SGB V über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen.

Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

Falls bereits Studien laufen oder geplant sind, die Erkenntnisse für eine abschließende Nutzenbewertung liefern können, kann der G-BA gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 7 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung aussetzen. Für den Aussetzungsbeschluss gilt nach 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 8 VerfO das Stellungnahmerecht nach § 92 Absatz 7d SGB V.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

### **2.1 Anlass und Hintergrund**

Mit Beschluss vom 18. März 2021 hat der G-BA als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V festgestellt, dass für die Irreversible Elektroporation (IRE) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit chronischer Bronchitis weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist. Mit dem vorgenannten Beschluss hat der G-BA zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode sowie das Einschätzungsverfahren nach 2. Kapitel § 6 der VerfO eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.<sup>1</sup>

Auf Basis der von einem Krankenhaus gemäß § 137h Absatz Satz 1 SGB V übermittelten Informationen und einer im Rahmen der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführten systematische Überprüfung der Evidenz durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat der G-BA festgestellt, dass eine Erprobungsstudie konzipiert werden kann, die eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt. Zugleich hat der G-BA zur gegenständlichen Methode eine laufende randomisiert kontrollierte Studie (RCT) identifiziert.

### **2.2 Beschreibung der Methode**

Die IRE soll zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit moderater oder schwerer chronischer Bronchitis mit oder ohne chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD, Schweregrad GOLD 1 bis 3) zur Anwendung kommen. Die Methode ist in ihrem Kernmerkmal

---

<sup>1</sup> <https://www.g-ba.de/beschluesse/4751/>

durch ein nicht-thermisches bronchoskopisches Ablationsverfahren gekennzeichnet, bei dem mittels eines mit einer expandierbaren Elektrode besetzten Katheters kurzzeitig hochfrequente gepulste elektrische Signale an das Atemwegsepithel und die submukosalen Gewebeschichten in einem Segmentbronchus ausgesendet werden. Diese Art der Energiezufuhr soll den Zelltod durch osmotische Schwellungen und Apoptose mit anschließender Regeneration des normalisierten Epithels bewirken. Um das Risiko einer Arrhythmie aufgrund der Energiezufuhr zu minimieren, wird die Energieabgabe mit dem Herzrhythmus der Patientin oder des Patienten synchronisiert. Die Behandlung zielt darauf ab, die übermäßige Schleimbildung und den Husten zu beseitigen, die Lebensqualität zu verbessern und ein Fortschreiten der Krankheit zu verhindern.

### **2.3 Evidenzlage**

Im Rahmen der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V konnte der G-BA auf Basis der mit der Informationsübermittlung eingereichten Studien einen hinreichenden Nutzen der Irreversiblen Elektroporation zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit chronischer Bronchitis nicht ableiten.

Die eingereichten Fallserien CS001, CS002, CS003 und CS004, zu denen bereits Ergebnisse vorlagen, waren nicht für die Bewertung des Nutzens der gegenständlichen Methode verwendbar, da keine verwertbaren Daten zum Vergleich zur Standardbehandlung vorlagen. Erkenntnisse zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der gegenständlichen Methode ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da auch hier insbesondere keine vergleichenden Daten vorlagen. Die eingereichten Fallserien ließen nicht auf die Schädlichkeit der gegenständlichen Methode schließen.

### **2.4 Fragestellung der Erprobung und Anforderungen an das Studiendesign**

Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob die IRE als zusätzliche Therapie zur bisherigen leitliniengerechten Therapie bei Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Bronchitis, deren Symptomatik trotz leitliniengerechter Therapie weiterbesteht, im Vergleich zu einer Scheinbehandlung zu Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte führt.

Zur Beantwortung der vorgenannten Fragestellung ist eine Sham-kontrollierte RCT (Überlegenheitsstudie) erforderlich, die das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte nach Möglichkeit unter Berücksichtigung definierter klinisch relevanter Veränderungen (minimal important difference, MID) untersucht, da dieser Studientyp die Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Systementscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt. Geeignete patientenrelevante Endpunkte stellen insbesondere Symptome der chronischen Bronchitis, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse dar.

Eine Erprobungsstudie sollte multizentrisch durchgeführt werden, da die Aussagekraft multizentrischer Studien im Allgemeinen höher ist als bei monozentrischen Studien. Das liegt vornehmlich daran, dass der Einfluss lokaler Besonderheiten auf das Ergebnis reduziert wird. Zudem können schneller höhere Patientenzahlen rekrutiert werden.

## 2.5 Laufende Studie zur gegenständlichen Methode

Auf Basis der von einem Krankenhaus gemäß § 137h Absatz Satz 1 SGB V übermittelten Informationen und einer im Rahmen der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführten systematische Überprüfung der Evidenz durch das IQWiG konnte der G-BA eine laufende Studie identifizieren, die – wie nachfolgende dargestellt - geeignet ist, in naher Zukunft die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens zu gewinnen:

- Clinical Study of the RheOx Bronchial Rheoplasty System in Treating the Symptoms of Chronic Bronchitis (RheSolve)<sup>2</sup>.

Die Studie befindet sich in der Rekrutierungsphase. Ein Studienregistereintrag ist verfügbar.

Die Durchführung einer weiteren Studie zur Erprobung der beratungsgegenständlichen Methode ist - wie nachfolgend dargestellt - nicht erforderlich.

### 2.5.1 Beschreibung der laufenden Studie

Ausweislich des im Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 SGB V übermittelten Studienprotokolls<sup>3</sup> ist die RheSolve-Studie als prospektive, multizentrische RCT mit Verblindung von Patientinnen und Patienten sowie den Endpunkterhebenden konzipiert. Die Rekrutierung der Probanden ist in bis zu 40 Studienzentren in den USA, Kanada und Europa vorgesehen. Mit der Studie soll gezeigt werden, dass der Einsatz der IRE bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und moderater bis schwerer chronischer Bronchitis zu einer verminderten Symptomatik der chronischen Bronchitis im Vergleich zu einer Scheinbehandlung führt.

In die RheSolve-Studie eingeschlossen werden sollen 270 Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Bronchitis und einer COPD mit dem Schweregrad GOLD 1 bis 3 (im Studienprotokoll definiert als „FEV<sub>1</sub>/FVC < 0,7“ und „pre-procedure post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> percent predicted of ≥ 30 %“). Zudem ist ein Mindestalter von 35 Jahren gefordert und die Patientinnen und Patienten sollen ehemalige Rauchende sein, welche seit mindestens 6 Monaten rauchfrei sind. Außerdem sollen sie, obwohl sie sich seit mindestens 8 Wochen in einer leitlinienentsprechenden medikamentösen Behandlung befinden, weiterhin symptomatisch sein, was über eine geforderte Mindestsumme der ersten beiden Fragen des COPD Assessment Tests (CAT) zur Husten- und Schleimsymptomatik abgebildet werden soll. Als Ausschlusskriterien werden unter anderem Personen mit Asthma, mit schwererem Lungenemphysem oder mit Lungenimplantaten bzw. -prothesen genannt.

Als Prüfintervention kommt die IRE gemäß der im Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V eingereichten Gebrauchsanweisung für das zur Anwendung kommende Medizinprodukt zusätzlich zur leitlinienkonformen medikamentösen Behandlung zum Einsatz. Die Intervention umfasst dabei zwei bronchoskopische Behandlungen, zuerst die Behandlung des rechten, ca. vier Wochen später die des linken Lungenflügels.

Als Vergleichsintervention wird zusätzlich zur leitlinienkonformen medikamentösen Behandlung eine Scheinbehandlung durchgeführt, bei der die Anwendung der Methode und die Anzahl der Behandlungen wie im Interventionsarm erfolgen, das zur Anwendung

---

<sup>2</sup> Gala Therapeutics. Clinical Study of the RheOx Bronchial Rheoplasty System in Treating the Symptoms of Chronic Bronchitis (RheSolve) [online]. 2021 [Zugriff: 22.02.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04677465>.

<sup>3</sup> Gala Therapeutics. The RheSolve Study; A Clinical Evaluation of Bronchial Rheoplasty for the Treatment of the Symptoms of Chronic Bronchitis in Adult Patients with COPD; study CS006; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2020.

kommende Medizinprodukt jedoch keine elektrischen Felder erzeugt. Die Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe erhalten die Möglichkeit, nach einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten in den Interventionsarm zu wechseln und sich einer IRE zu unterziehen.

Laut Studienprotokoll ist der primäre Endpunkt die Bronchitis-bezogene Symptomatik, erhoben über die mittlere Veränderung des CAT-Gesamtscores seit Studienbeginn zu den Monaten 6, 9 und 12 mittels Kovarianzanalyse unter Berücksichtigung des Wertes zu Studienbeginn sowie der FEV<sub>1</sub>-Kategorie. Als weitere Endpunkte der Studie sind unter anderem COPD-Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse aufgeführt. Als Nacherhebungszeitpunkte sind unter anderem 6, 9, 12, 18 und 24 Monate genannt.

## **2.5.2 Abgleich der laufenden Studien mit der Erprobungsfragestellung**

Der G-BA hat die RheSolve-Studie anhand des im Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz Satz 1 SGB V übermittelten Studienprotokolls daraufhin geprüft, ob sie nach derzeitigem Erkenntnisstand geeignet ist, die in Kapitel 2.4 definierte Fragestellung der Erprobung zu beantworten.

Das gewählte Studiendesign einer randomisierten kontrollierten und doppelt verblindeten Studie (Patientinnen und Patienten, Endpunkterhebenden) entspricht den Anforderungen an eine Erprobungsstudie für die gegenständliche Methode.

Zwar sieht der G-BA als Zielpopulation für den Einsatz der IRE auch Personen mit chronischer Bronchitis ohne COPD an; bei Patientinnen und Patienten mit einer moderaten bis schweren Bronchitis liegt jedoch auch häufig eine Lungenobstruktion vor, sodass ein Großteil dieser Zielpopulation mit der geplanten Studienpopulation hinreichend abgedeckt scheint. Da im Fokus der IRE die Ablation von Schleim-produzierenden Atemwegszellen liegt, welche für die Husten- und Schleimsymptomatik der chronischen Bronchitis unabhängig von einer Atemwegsobstruktion verantwortlich sind, erscheint es plausibel, von ähnlichen Effekten der IRE auf Patientinnen und Patienten mit chronischer Bronchitis unabhängig von einer möglichen daneben bestehenden Obstruktion auszugehen. Vor diesem Hintergrund geht der G-BA von einer ausreichend hohen Übertragbarkeit der Ergebnisse der RheSolve-Studie auf Personen mit chronischer Bronchitis ohne COPD aus.

Auch mit Blick auf die Fokussierung der RheSolve-Studie auf ehemalige aktive Raucherinnen und Raucher liegen keine Anhaltspunkte vor, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten mit negativer Raucheranamnese sprechen. Die neben dem Tabakkonsum existierenden weiteren Risikofaktoren für eine chronische Bronchitis mit oder ohne COPD (wie berufliche Expositionen mit Dämpfen, Chemikalien oder Staub) führen zu einem Krankheitsbild, das dem einer durch Tabakkonsum induzierten Erkrankung sehr ähnlich scheint und gleichartig behandelt wird.

Die Intervention der Studie entspricht der gegenständlichen IRE. Die Vergleichsintervention umfasst eine Scheinbehandlung, welche in diesem Falle nach Ansicht des G-BA auch erforderlich ist.

Der im Studienprotokoll benannte primäre Endpunkt, die Veränderung der Bronchitis bezogenen Symptomatik gemessen über den CAT, ist als patientenrelevanter Endpunkt geeignet. Das Instrument scheint valide, da sowohl Aspekte der chronischen Bronchitis als auch der COPD erfasst werden.

Die Größenordnung der geplanten Fallzahl sieht der G-BA als geeignet an, um beim primären Endpunkt den erwarteten Effekt nachweisen zu können. Die im Studienprotokoll erwartete Effektgröße würde zudem unter den angenommenen Standardabweichungen auf Basis der standardisierten Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g als klinisch relevant eingeordnet

werden. Dass für den primären Endpunkt Daten nach 6, 9 und 12 Monaten erfasst werden sollen, ist sinnvoll; auch die Nachbeobachtung von insgesamt 24 Monaten betrachtet der G-BA als angemessen, um trotz des möglichen Wechsels von der Kontrollbehandlung auf die Intervention die Dauerhaftigkeit der Veränderungen abschätzen zu können.

## 2.6 Gesamtbewertung der laufenden Studie

Mit der RheSolve-Studie liegt eine laufende, multizentrische Sham-kontrollierte RCT vor, deren Ergebnisse nach derzeitigem Kenntnisstand grundsätzlich geeignet sind, in absehbarer Zeit die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der gegenständlichen Methode zu gewinnen. Die Erfolgsaussichten, zeitnah entsprechende Ergebnisse zu erhalten, werden insgesamt als gut eingeschätzt. Im Registereintrag ist August 2023 als Abschluss der primären Hypothesentestung sowie Januar 2024 als Studienabschluss angegeben.

Unter der Prämisse, dass die RheSolve-Studie wie geplant durchgeführt und abgeschlossen wird, wird eine separate Erprobungsstudie derzeit nicht als erforderlich angesehen.

## 3. Stellungnahmeverfahren

*Kapitel wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt.* Eine detaillierte Darstellung der Würdigung der Stellungnahmen findet sich in der Zusammenfassenden Dokumentation zum Beschluss.

## 4. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

## 5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
18.03.2021	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
29.03.2021		Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen (gemäß 2. Kapitel § 6 Verfo) sowie zur Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller
24.06.2021	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
12.08.2021	UA MB	Mündliche Anhörung
<i>TT.MM.JJJJ</i>	<i>UA MB</i>	<i>Würdigung der Stellungnahmen und abschließende Beratung der Beschlussempfehlung</i>
	<i>Plenum</i>	<i>Abschließende Beratung und Beschlussfassung</i>
		<i>Nichtbeanstandung i.R. d. Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V des Bundesministeriums für Gesundheit</i>
		<i>Veröffentlichung im Bundesanzeiger</i>

## **6. Fazit**

Der G-BA setzt die Beratungen über eine Erprobungs-Richtlinie für die IRE zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit chronischer Bronchitis aufgrund der laufenden RheSolve-Studie bis zum 31. Dezember 2024 aus, da deren Ergebnisse geeignet sind, den Nutzen der Methode in naher Zukunft zu bewerten.

Berlin, den T. Monat JJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

**Stellungnahme zum Beschlussentwurf über die Aussetzung des  
Beratungsverfahrens zur Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: Irreversible  
Elektroporation bei chronischer Bronchitis**

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin	
5.7.2021	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
Dem Beschlussentwurf zur Aussetzung des Beratungsverfahrens über eine Richtlinie gemäß §137e SGB V der irreversiblen Elektroporation bei chronischer Bronchitis wird ohne Änderung zugestimmt.	Die laufende RheSolve-Studie ist geeignet, die notwendigen Kenntnisse zur Nutzenbewertung zu gewinnen, so dass nach Beendigung der Studie eine abschließende Bewertung des gegenständlichen Verfahrens möglich sein wird. Eine eigenständige Erprobungsstudie wird als nicht notwendig erachtet.

## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin		
<b>Die Anhörung findet voraussichtlich am 12.08.2021 statt</b>		
<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.



**Stellungnahme zum Beschlussentwurf über die Aussetzung des  
Beratungsverfahrens zur Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: Irreversible  
Elektroporation bei chronischer Bronchitis**

inspring-health GmbH im Auftrag des Herstellers Gala Therapeutics Inc.	
21.07.2021	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Ad Studie Nutznachweis:</b> „G-BA [konnte] eine laufende Studie identifizieren, die (...) geeignet ist, in naher Zukunft die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens zu gewinnen: - Clinical Study of the RheOx Bronchial Rheoplasty System in Treating the Symptoms of Chronic Bronchitis (RheSolve)“ (S.3-4, Tragende Gründe).	Wir stimmen zu, keine Änderungsvorschläge.
<b>Ad Studie Nutznachweis:</b> „Die Durchführung einer weiteren Studie zur Erprobung der beratungsgegenständlichen Methode ist (...) nicht erforderlich“ (S.4, Tragende Gründe).	Wir stimmen zu, keine Änderungsvorschläge.
<b>Ad Population:</b> „Da im Fokus der IRE die Ablation von Schleim-produzierenden Atemwegszellen liegt, welche für die Husten- und Schleimsymptomatik der chronischen Bronchitis unabhängig von einer Atemwegsobstruktion	Wir stimmen zu, keine Änderungsvorschläge.

inspring-health GmbH im Auftrag des Herstellers Gala Therapeutics Inc.

21.07.2021

verantwortlich sind, erscheint es plausibel, von ähnlichen Effekten der IRE auf Patientinnen und Patienten mit chronischer Bronchitis unabhängig von einer möglichen daneben bestehenden Obstruktion auszugehen. Vor diesem Hintergrund geht der G-BA von einer ausreichend hohen Übertragbarkeit der Ergebnisse der RheSolve-Studie auf Personen mit chronischer Bronchitis ohne COPD aus“ (S.5, Tragende Gründe).

**Ad Population:** „Auch mit Blick auf die Fokussierung der RheSolve-Studie auf ehemalige aktive Raucherinnen und Raucher liegen keine Anhaltspunkte vor, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten mit negativer Raucheranamnese sprechen“ (S.5, Tragende Gründe).

**Ad Studienabschluss:** „Die Erfolgsaussichten, zeitnah entsprechende Ergebnisse zu erhalten, werden insgesamt als gut eingeschätzt. Im Registereintrag ist August 2023 als Abschluss der primären Hypothesentestung sowie Januar 2024 als Studienabschluss angegeben“ (S.6, Tragende Gründe).

Wir stimmen zu, keine Änderungsvorschläge.

Wir stimmen zu, keine Änderungsvorschläge.

21.07.2021

**Weitere Themen:**

**Vergütung der Leistungserbringer:**

Wird die IRE während Durchführung der RheSolve in den deutschen Studienzentren sachgerecht durch die gesetzliche Krankenversicherung vergütet werden?

Wird die IRE während Durchführung der RheSolve in den deutschen Zentren, die nicht an der Studie teilnehmen, sachgerecht durch die gesetzliche Krankenversicherung vergütet werden?

In dem Beratungsgespräch zur vorangegangenen §137h Beratung für die IRE haben die Vertreter des G-BA zu dieser Thematik unterschiedliche Ansichten präsentiert. Dem Beratungsinteressenten konnte keine Antwort gegeben werden.

Es wurde vereinbart das Thema im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens erneut einzubringen und so eine G-BA interne weiterführende Diskussion anzustoßen.

Unsere Position:

Gemäß §137h Abs.4 S.2 SGB V gilt: „**Wenn die Methode [für die weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit (...) als belegt anzusehen ist] mit pauschalierten Pflegesätzen nach § 17 Absatz 1a des Krankenhausfinanzierungsgesetzes noch nicht sachgerecht vergütet werden kann und eine Vereinbarung nach § 6 Absatz 2 Satz 1 des Krankenhausentgeltgesetzes (...) nicht innerhalb von drei Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 zustande kommt, ist ihr Inhalt durch die Schiedsstelle nach § 13 des Krankenhausentgeltgesetzes (...) festzulegen.**

Die IRE wurde vom G-BA in seinem Beschluss vom 18.03.21 als eine Methode für die **weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist**, eingestuft.

Im aktuellen DRG-System 2021 ist die IRE der DRG E02D zugewiesen, die mit 3.103,33 € (ohne Pflege-Erlös) vergütet ist. Alleine die zusätzlichen Sachkosten der IRE belaufen sich auf 3.689,00 €. Somit ist die IRE im aktuellen DRG-System noch nicht sachgerecht vergütet.

Eine zusätzliche Vergütung nach § 6 Absatz 2 Satz 1 des Krankenhausentgeltgesetzes wurde vom InEK allerdings nicht gewährt. Wie aus einer Reihe von Beratungsgesprächen bekannt ist, bewerten InEK und G-BA die Neuheit von Methoden allerdings nach unterschiedlichen Maßstäben, die Methode ist zweifelsfrei nicht sachgerecht finanziert.

Aus unserer Sicht ist die sachgerechte Vergütung für die IRE sicherzustellen und die Lücke der Unterfinanzierung für die Studienzentren zu schließen. Außerdem ergibt sich aus dem Gesetzestext unmissverständlich, dass alle Krankenhäuser, welche die ggf. vom G-BA definierten Qualitätsrichtlinien für die Leistungserbringung erfüllen, die IRE zulasten der GKV erbringen dürfen. Dies gilt, solange die Erprobung andauert. Aus unserer Sicht ist die Aussetzung der Entscheidung zu einer

inspring-health GmbH im Auftrag des Herstellers Gala Therapeutics Inc.

21.07.2021

Erprobungsstudie – weil mit der RheSolve bereits eine Studie läuft, die den Nutznachweis erbringen kann – hier mit dem Andauern der Erprobung gleichzusetzen (vgl. §137h, Abs. 4 SGB V).

Entweder erfolgt die Festsetzung der Vergütung über die Schiedsstelle nach §13 KHEntgG oder die Vertragsparteien vereinbaren direkt ein Entgelt.

Besteht keine sachgerechte Vergütung, sehen wir für die Zentren keine Möglichkeit die IRE in deutschen Krankenhäusern zu erbringen. Dies würde die im Rahmen des G-BA Verfahrens angestrebte Evidenzgenerierung durch die RheSolve und den Einschluss deutscher Zentren verhindern und aus unserer Sicht der Intention des §137h widersprechen. Gerade vor dem Hintergrund, dass mit der ReSolve Studie bereits eine Studie, die den Nutznachweis erbringen kann auf dem Weg ist und der G-BA, somit mittelbar die Versicherungsgemeinschaft, die Kosten für eine eigene Erprobung spart, erscheint es uns dringend geboten, für eine sachgerechte Vergütung zu sorgen. Andernfalls besteht die Gefahr, dass die gute Idee, die hinter den Regelungen der Erprobung steht, Schaden nimmt.

Der G-BA wird daher gebeten, die Notwendigkeit einer Entgeltfestsetzung in den Beschluss zur Aussetzung der Erprobung mit aufzunehmen.

## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Inspring-health GmbH im Auftrag des Herstellers Gala Therapeutics Inc		
<b>Die Anhörung findet voraussichtlich am 12.08.2021 statt</b>		
<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Wir nehmen teil.</b>
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	-
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	-

**Stellungnahme zum Beschlussentwurf über die Aussetzung des  
Beratungsverfahrens zur Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: Irreversible  
Elektroporation bei chronischer Bronchitis**

<p>Univ.-Prof. F. Herth Chefarzt Pneumologie und Beatmungsmedizin Thoraxklinik Heidelberg, Röntgenstraße 1, 69126 Heidelberg</p>	
<p>20.07.2021</p>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p><b>Weitere Themen: Vergütung der Leistungserbringer in Deutschland ist weiterhin ungeklärt?</b></p>	<p>An der als Ersatz für eine Erprobungstudie vom G-BA vorgeschlagenen Rhesolve Studie und an dem zusätzlich laufenden Register werden einige deutsche Kliniken beteiligt sein oder sind schon beteiligt.</p> <p>Aus unserer Sicht ist im neuen Verfahren nach §137h vom Gesetzgeber eindeutig festgelegt, dass das Verfahren für die Zeit einer Erprobungsstudie finanziert werden muss:</p> <p>„Wenn die Methode [für die weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit (...) als belegt anzusehen ist] mit pauschalierten Pflegesätzen nach § 17 Absatz 1a des Krankenhausfinanzierungsgesetzes noch nicht sachgerecht vergütet werden kann und eine Vereinbarung nach § 6 Absatz 2 Satz 1 des Krankenhausentgeltgesetzes (...) nicht innerhalb von drei Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 zustande kommt, ist ihr Inhalt durch die Schiedsstelle nach § 13 des Krankenhausentgeltgesetzes (...) festzulegen.</p> <p>Das gilt aus unserer Sicht sowohl für die Häuser, die an der Studie beteiligt sind, die den Nutznachweis erbringt. Zusätzlich aber auch für Häuser die ggf. Qualitätskriterien des G-BA erfüllen und Patienten außerhalb dieser Studie, z.B. im Rahmen eines Registers erbringen.</p> <p>Im Beratungsverfahren, in dem 2 Krankenhäuser beteiligt waren, wurde keine abschließende Antwort auf diese Fragen gegeben.</p>

Univ.-Prof. F. Herth

Chefarzt Pneumologie und Beatmungsmedizin

Thoraxklinik Heidelberg, Röntgenstraße 1, 69126 Heidelberg

20.07.2021

Fragen die also im Rahmen der Stellungnahme und der Anhörung aus unserer Sicht dringend zu klären sind:

1. Aus unserer Sicht ist die Behandlung der Patienten im Rahmen einer internationalen Studie mit deutscher Beteiligung, die vom G-BA als Ersatz für eine Erprobungstudie anerkannt wird, von der GKV zu bezahlen. Stimmt der G-BA dem zu? Falls nein, welche Gründe sprechen dagegen?
2. Der Gesetzgeber schränkt die Bezahlung nicht auf die Studienzentren ein, so dass auch eine Bezahlung außerhalb der Nutznachweisstudie bezahlt wird. Stimmt der G-BA dem zu? Falls nein, welche Gründe sprechen dagegen?

## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Univ.-Prof. F. Herth		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 12.08.2021 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Wir nehmen teil</b>
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	-
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	-



# Wortprotokoll



## **einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Aussetzung des Beratungsverfahrens zur Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis (BVh-20-003)**

Vom 12. August 2021

<b>Vorsitzende:</b>	Frau Dr. Lelgemann
<b>Beginn:</b>	11:01 Uhr
<b>Ende:</b>	11:15 Uhr
<b>Ort:</b>	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

## **Teilnehmer der Anhörung**

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP):

Herr Prof. Dr. Jürgen Hetzel

Herr Prof. Dr. Kaid Darwiche

inspiring-health GmbH im Auftrag des Herstellers Gala Therapeutics Inc.:

Herr Prof. Dr. Michael Wilke

Herr Prof. Dr. Felix Herth

Beginn der Anhörung: 11:01 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Einen schönen guten Morgen an Sie alle und natürlich insbesondere an unsere Gäste, die ich im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung zu unserer mündlichen Anhörung begrüße, und zwar geht es um unsere Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis. Wir alle kennen die Unterlagen. Es geht hier um den Beschluss einer Aussetzung.

Ich begrüße für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Herrn Prof. Hetzel und Herrn Prof. Darwiche. - Herrn Darwiche habe ich schon gesehen. Sind Sie, Herr Prof. Hetzel auch da? - Wissen Sie etwas, Herr Darwiche?

**Herr Prof. Darwiche (DGP):** Ich hatte gestern noch einmal mit ihm Kontakt; der Termin ist also bekannt. Ich kann jetzt nur vermuten, dass ihm etwas dazwischengekommen ist und er später hinzukommt. Er hat sich nicht zurückgemeldet. Ich habe ihn gerade noch einmal zu erreichen versucht; darauf hat er auch noch nicht reagiert.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Dann begrüße ich zunächst die anderen, und zwar für die inspiring-health GmbH im Auftrag des Herstellers Gala Therapeutics Herrn Prof. Wilke und Herrn Prof. Herth. Guten Morgen!

Weitere Gäste erwarten wir nicht und können daher beginnen. Ich begrüße Sie also herzlich zu dieser Anhörung. Zu den Spielregeln noch einmal die Information: Wir erzeugen von dieser Anhörung eine Aufzeichnung, die soeben begonnen hat, und ein daraus resultierendes Wortprotokoll. Ich gehe davon aus, dass Sie damit einverstanden sind.

Wir bedanken uns für Ihre schriftlichen Stellungnahmen, die wir gelesen und gewürdigt haben, sodass wie immer gilt: Es wäre schön, wenn Sie sich auf die wesentlichen Punkte konzentrierten. Es ist nicht erforderlich, die gesamte Stellungnahme wiederzugeben.

Ich schlage vor, wir beginnen - vielleicht kann jemand aus der Geschäftsstelle noch einmal versuchen, Herrn Hetzel zu erreichen -, Herr Prof. Darwiche, wenn das für Sie in Ordnung ist, und Sie hätten auch gleich das Wort. Bitte!

**Herr Prof. Darwiche (DGP):** Ich spreche für die DGP. Wir haben den Antrag gelesen, haben die Studienunterlagen gelesen und geprüft. Von der methodischen Durchführung der REHA SOLVe-Studie und auch von den gewählten Endpunkten her haben wir eigentlich keinen Zweifel, dass diese REHA SOLVe-Studie den Erfordernissen entspricht und auch die Ergebnisse bringen wird, die man von einer Erprobungsstudie erwarten würde, sodass wir zustimmen, das Verfahren auszusetzen.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank. - Dann übergebe ich an Herrn Prof. Wilke oder Herrn Prof. Herth - wer auch immer von Ihnen beginnen möchte - von der inspiring-health GmbH.

**Herr Prof. Herth (inspiring-health GmbH):** Wir hatten auch unsere Stellungnahme abgegeben. (akustisch schwer verständlich) Ich glaube, zu der Aussetzung gibt es, wie die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie gerade dargelegt hat, keine Diskussion. Der Punkt, der sicher zu diskutieren wäre, da ja neben der REHA SOLVe-Studie auch eine Registerstudie in Deutschland läuft, ist die Frage, wie hier die Situation, insbesondere auch die Vergütungssituation, aussieht für die Häuser, die daran teilnehmen. - Herr Wilke vielleicht noch?

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank. - Herr Prof. Wilke, möchten Sie ergänzen?

**Herr Prof. Dr. Wilke (inspiring-health GmbH):** Vielen Dank, Herr Herth. Wie Sie ja an unserer Stellungnahme gesehen haben, die wir als Beauftragte des Herstellers, der in den USA sitzt und auch des Deutschen nicht mächtig ist - wie die meisten Leute dort -, abgegeben haben,

begrüßen wir zunächst einmal, dass der G-BA das Design der Studie für so gut befindet, dass er sagt, er braucht keine deutsche Erprobung, und sie somit aussetzt.

Wir wollten aber eben an der Stelle auch noch einmal darauf hinweisen, dass aus unserer Sicht die Rechtslage des § 137h SGB V - wobei ich nur Arzt bin und kein Anwalt - hier klar aufzeigt, dass, wenn die Methode nicht verbrieft ist, eigentlich eine Vergütung hergestellt werden muss. Aufgrund der Dialoge, die wir in der letzten Zeit geführt haben, und aufgrund dessen, was wir alles so gehört haben, wollten wir den Punkt noch einmal setzen, weil wir glauben, dass das insbesondere in dieser Situation, wo ausgesetzt wird, auch noch einmal der Betrachtung darf, weil - erlauben Sie mir, diese Bemerkung jetzt als Vertreter des Herstellers einfach noch einmal einzubringen -: Wenn es bei einer Aussetzung schwieriger wäre, eine Finanzierung zu bekommen, als bei einer Erprobungsstudie, dann würde sozusagen der Hersteller, der alles richtig macht und dann der Versichertengemeinschaft Geld spart, weil der G-BA keine Studien lancieren muss, bestraft. Das kann ja wohl nicht im Sinne des Gesetzgebers sein. Das möchte ich an der Stelle auch noch einmal gesagt haben.

Das haben wir so nicht geschrieben, deswegen sage ich noch einmal ganz deutlich unsere Haltung oder gebe hiermit auch ganz klar die Haltung des Herstellers wieder, aber auch meine eigene, muss ich ganz ehrlich sagen: Wenn also jemand, der eine so gute Studie designt, dass Sie beim G-BA sogar aussetzen wollen, dann bestraft wird und keine Vergütung erhält, wäre das nicht im Sinne dieses ganzen Gesetzeswerkes.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank. - Vielen Dank, Herr Prof. Herth, vielen Dank, Herr Prof. Wilke. Sie wissen, dass das im Grunde nicht Gegenstand heute dieses Aussetzungsbeschlusses ist. Gleichermaßen haben wir das natürlich gelesen und haben das jetzt auch erwartet. Ja, was soll ich sagen? - Manchmal ist es besser, zu schweigen.

Gibt es Ergänzungen? - Gibt es weitere Ergänzungswünsche? Ich habe hier gerade gelesen: Herr Prof. Hetzel wird gesucht, man versucht ihn zu finden.

Gibt es Ergänzungen von Ihnen, Herr Prof. Darwiche?

**Herr Prof. Darwiche (DGP):** Ja, die Ergänzung haben wir schon mehrmals hier gebracht, dass es einer juristischen Klärung bedarf bzw. dass seitens des InEK eine sachgerechte Vergütung der Erprobungsstudie zumindest geprüft werden muss. Und das ist eine Frage, die die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und auch die Krankenhäuser letztendlich interessiert: Gilt das dann im Analogieschluss auch für diese Studie? Und gilt das - als zweite Frage - auch für außerhalb dieser Studie im Rahmen einer Registerstudie durchgeführte Prozeduren? Das ist eine ganz wesentliche Frage und bedingt dann natürlich auch die Durchführbarkeit und das Angebot dieses Verfahrens für die Patienten an dieser Studie, denn das wird ja keine Klinik durchführen, wenn keine sachgerechte Vergütung besteht. Das möchte ich an der Stelle auch aus Sicht der Pneumologischen Gesellschaft noch einmal unterstreichen: Ohne sachgerechte Vergütung wird kein Krankenhaus diese Studie durchführen.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Ja. - Vielen Dank. Vielen Dank für die klare Positionierung.

Gibt es Fragen aus dem Kreis der Teilnehmer des Unterausschusses? - Wenn das nicht der Fall ist, ist das, glaube ich, schon zu Ende. Es sei denn, es gibt jetzt Wortmeldungen. - Oh, ich habe gesehen, Herr Prof. Hetzel ist jetzt dabei. Herr Prof. Hetzel, dann haben Sie das Wort.

**Herr Prof. Dr. Hetzel (DGP):** Die Sache ist die, dass wir mit der Rheoplastie sicherlich eine Technik haben, die sehr vielversprechend ist. Aber das, was ich gerade von Herrn Darwiche noch gehört habe, ist genau das, was ich auch so sehe: Ohne Vergütung werden wir Schwierigkeiten haben, diese Technik überhaupt nutzen zu können. Deshalb würde ich das unbedingt betrachten wollen: dass man da die Möglichkeit hat, für die Zukunft eine Vergütung für die Technik zu erwirken.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank. Ich übergebe jetzt doch einmal an unseren Justiziar, Herrn Propp. Gern können Sie etwas sagen. Das wird jetzt alles ins Wortprotokoll aufgenommen - das ist jetzt vielleicht die erste wesentliche Botschaft.

Sie wissen auch, dass dem G-BA an dieser Stelle die Hände gebunden sind, weil nicht durch uns bestimmbar ist, wie die Vergütung aussieht. Nichtsdestotrotz - ich versuche mich jetzt möglichst neutral zu halten - begrüße ich es, dass Sie an dieser Stelle darauf aufmerksam machen, dass wir hier ein echtes Umsetzungshindernis für diese gesetzlichen Vorgaben haben, das also sinnvoll auf den Weg zu bringen. - Herr Propp, Sie können gern ergänzen.

**Herr Propp (G-BA):** Vielen Dank. - Die Hinweise, die gekommen sind, sind sehr nachvollziehbar; Sie haben es eben schon gesagt. Aus rechtlicher Sicht ist es tatsächlich so, dass es relativ unabhängig davon ist, wie man den § 137h Abs. 4 SGB V jetzt genau auslegt, der etwas zu der Notwendigkeit der Festlegung einer sachgerechten Vergütung sagt. Also ob er nur für Erprobungsstudien gilt oder auch in der Aussetzungssituation, darauf kommt es für den G-BA deshalb nicht an, weil er in keiner der beiden Situationen für die Umsetzung zuständig wäre. Das ist keine befriedigende Antwort; das ist klar. Trotzdem ist es wichtig, dass wir uns an diese Zuständigkeitsfrage an der Stelle halten. Ich kann nur sagen, dass es eine Klärung auch in der Rechtswissenschaft und auch in der Rechtsprechung bislang dort nicht gibt und dass die mit Sicherheit zeitnah erfolgen wird, denn das Problem ist: Da sind Sie nicht die Einzigen.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Ich kann das vielleicht noch ergänzen. Ich kann Ihnen versichern, dass wir ein extremes Interesse an einer befriedigenden Klärung haben, weil man sich sonst natürlich fragt, warum man mit hohem Aufwand versucht, sachgerechte Lösungen zu finden. Das ist ja nicht nur bei Ihnen allen der Fall, sondern bei uns hier auch, und wir leiden deswegen genauso darunter. Also, vielleicht einfach mal diese Botschaft gesendet! - Gut. Gibt es weitere Anmerkungen? - Gibt es weitere Fragen? - Ja, gerne, Herr Prof. Wilke.

**Herr Prof. Dr. Wilke (inspiring-health GmbH):** Vielen Dank, dass Sie das noch einmal aufgegriffen haben. Es ist uns bewusst, dass der Gemeinsame Bundesausschuss als Institution nicht zuständig ist. Aber ich denke, auf die Thematik hinzuweisen macht Sinn, weil ja viele der Teilnehmer auch an dieser Anhörung heute in ihrer originären Funktion in Organisationen tätig sind, die sehr wohl zuständig und auch in der Lage sind, und das womöglich sogar mit relativ geringem Aufwand, hier eine Klarstellung herbeizuführen. Deswegen war es uns einfach wichtig, das noch einmal gesagt zu haben. Es war jetzt nicht direkt an Sie, Frau Lelgemann, adressiert, sondern wahrscheinlich eher an die Kolleginnen und Kollegen von den Bänken, die in Personalunion auch Mitglieder des Ausschusses sind.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank. Wir müssen das nur in einer solchen Anhörung, die ja auch protokolliert wird, natürlich im Sinne des G-BAs auch klarstellen, dass uns als G-BA da leider, leider die Hände gebunden sind.

Gibt es weitere Fragen? - Gibt es weitere Anmerkungen? - Wenn das nicht der Fall ist, bedanke ich mich ganz herzlich und wünsche allen einen erfolgreichen und gedeihlichen Arbeitstag.

Vielen Dank noch einmal!

Schluss der Anhörung: 11:15 Uhr